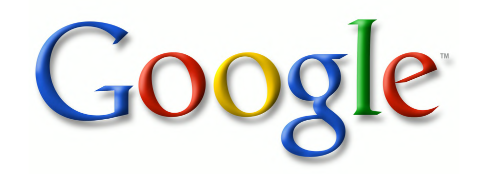


This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

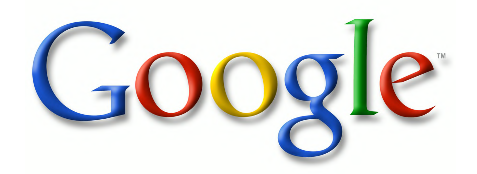
Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at http://books.google.com/



Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.
+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.
+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.
+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

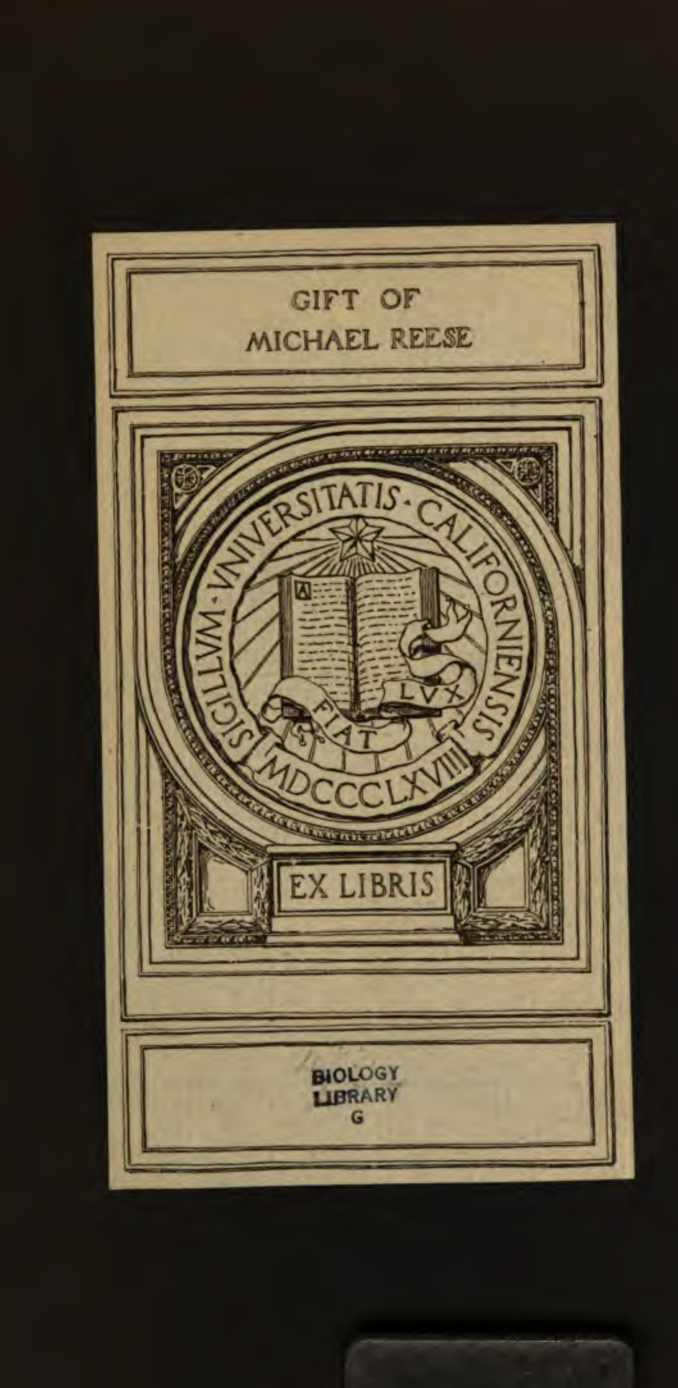
Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.



Emil Abderhalden

Abwehrfermente des tierischen Organismus ◻

Dritte Auflage


GIFT OF
MICHAEL REESE
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS
BIOLOGY
LIBRARY
G





Abwehrfermente des tierischen Organismus

gegen körper-, blutplasma- und zellfremde Stoffe, ihr Nachweis und ihre diagnostische Bedeutung zur Prüfung der Funktion der einzelnen Organe

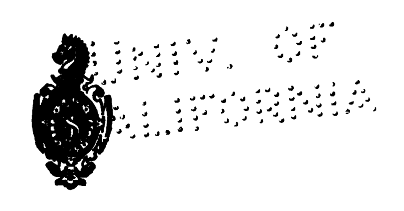
Von

Emil Abderhalden

Direktor des Physiologischen Institutes der Universität zu Halle a. S.

Mit 11 Textfiguren und einer Tafel

3., vermehrte Auflage

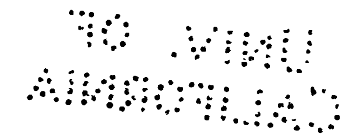


Berlin
Verlag von Julius Springer
1913

BIOLOGY
LIBRARY
G

Copyright 1912 by Julius Springer.

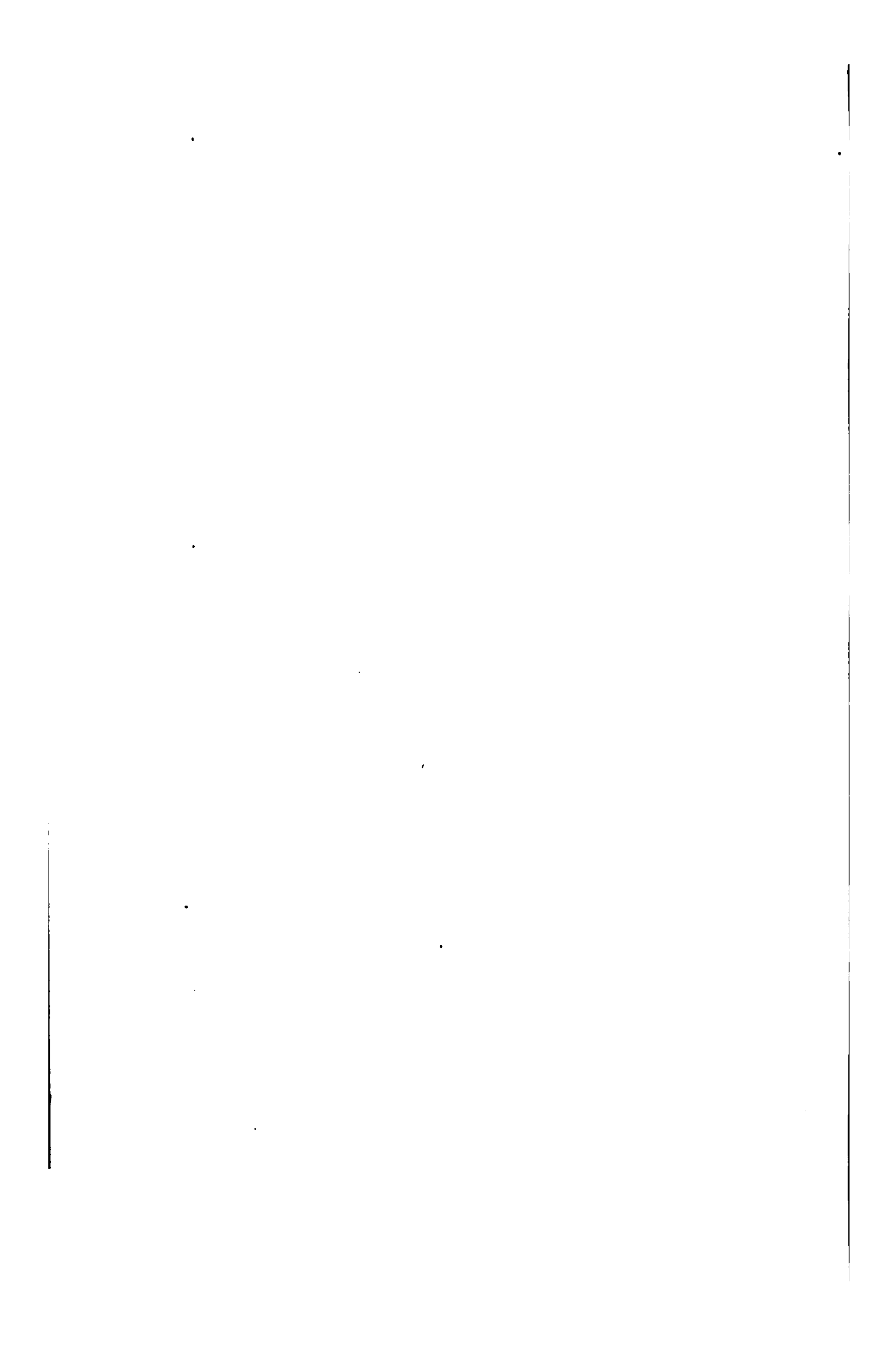
Russische und englische Übersetzung erschienen.



Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

Meinen treuen Mitarbeitern

28656



Vorwort zur ersten Auflage.

Im Jahre 1906 habe ich in meinem Lehrbuche der physiologischen Chemie den Versuch unternommen, die Abwehrmaßregeln des tierischen Organismus gegen die durch körperfremde Zellen erzeugten Produkte mit Stoffwechselvorgängen der einzelnen Körperzellen in Zusammenhang zu bringen. Ich stellte mir vor, daß die Körperzellen nach dem Eindringen körper-, blut- resp. plasma- und zellfremder Substanzen nicht mit Gegenmaßregeln antworten, die den Organ- und Blutzellen vollständig neuartig sind. Ich suchte vielmehr die ganze Frage der sog. Immunitätsreaktionen in enge Beziehungen zu Prozessen zu bringen, die den Zellen vertraut und daher geläufig sind. Von den dort gegebenen Gesichtspunkten aus habe ich das Problem der Verteidigung des tierischen Organismus gegen das Eindringen körper-, blutplasma- und zellfremden Materials experimentell in Angriff genommen und zunächst die Frage geprüft, ob das Blutplasma normalerweise bestimmte Fermente enthält, und ob nach Zufuhr von fremdartigem Material sich in diesem solche nachweisen lassen, die vorher fehlten. Es ergab sich, daß in der Tat nach der Zufuhr von körperfremden Stoffen Fermente im Blutplasma erscheinen, die imstande sind, diese fremdartigen Produkte abzubauen und

dadurch ihres spezifischen Charakters zu berauben. Damit war in einwandfreier Weise wenigstens eine Abwehrmaßregel des tierischen Organismus gegen das Eindringen fremdartiger Stoffe klargestellt.

Ich habe sofort der Beziehungen dieser Befunde zur Immunität und speziell auch zur Anaphylaxie gedacht und bin ferner experimentell der Frage näher getreten, ob der tierische Organismus für die von Mikroorganismen abgegebenen Stoffe Fermente spezifischer Natur mobil macht. Ferner interessierte mich die Frage, ob die beim Abbau der einzelnen Substrate sich bildenden Abbaustufen von Fall zu Fall, je nach der Art der dem Organismus fremden Zellen besonderer Natur sind und dadurch sich vielleicht mancherlei Erscheinungen, die im Gefolge bestimmter Infektionen auftreten, erklären lassen.

Schließlich konnte bei der Schwangerschaft der Nachweis erbracht werden, daß der Organismus sich der zwar arteigenen, jedoch plasmafremden Bestandteile, die dem Blute wahrscheinlich von den Zellen der Chorionzotten aus zugeführt werden, ebenfalls mittels Fermenten erwehrt. Diese Beobachtung ermöglicht eine Erkennung der Schwangerschaft.

Eine Fülle von einzelnen Problemen schließt sich den erhobenen Befunden an. Fragestellungen aller Art aus dem Gebiete der Immunitätsforschung harren der Lösung. Ohne Zweifel steht manche bereits bekannte Tatsache mit unseren Befunden in engster Beziehung. Es wäre verlockend, schon jetzt aus der

Fülle von Einzelbeobachtungen das herauszugreifen, was geeignet ist, der von mir vertretenen Anschauung über das Wesen der Abwehrmaßregeln des tierischen Organismus gegen die Invasion körperfremder Stoffe und Zellen allgemeinere Bedeutung zu geben. Ich habe vorläufig davon Abstand genommen, weil allein schon die Aufzählung verwandter Beobachtungen und vor allem eine Diskussion all der gegebenen Erklärungsversuche den Umfang des kleinen Werkes außerordentlich vergrößert und ferner auch die Übersichtlichkeit der Darstellung gestört hätte. Dazu kommt noch, daß es für den auf dem Gebiete der speziellen Immunitätsforschung nicht aktiv Mitarbeitenden außerordentlich schwer ist, sich in all die im Laufe der Zeit mitgeteilten, oft wechselnden Vorstellungen und Theorien hineinzudenken und vor allem in der zum Teil recht mannigfaltigen Ausdrucksweise und Nomenklatur sich zurecht zu finden. Theorie und tatsächlich Festgestelltes bilden auf diesem Forschungsgebiete ein ganz besonders inniges Gewebe, so daß es nur dem durch unmittelbare Mitarbeit mit allen Problemen dieses Gebietes Vertrauten möglich sein dürfte, die Grenze zwischen Hypothese und Tatsache scharf zu ziehen. Ich habe mich aus diesen Gründen damit begnügt, diejenigen Arbeiten zu nennen, die entweder eng mit meinen Forschungen zusammenhängen oder durch umfassende Literaturübersichten geeignet sind, dem Leser als Quelle zu weiteren Studien auf den erwähnten Forschungsgebieten zu dienen. Nur durch

diese Beschränkung war es möglich, ein, wie ich hoffe, klares Bild der Entwicklung meiner eigenen Forschungen zu geben und zu zeigen, auf welchem Wege ich zur Feststellung der gegen die fremdartigen Stoffe mobil gemachten Fermente gekommen bin. Ferner soll im Zusammenhang dargestellt werden, von welchen Vorstellungen ausgegangen wurde und welche Ausblicke sich auf verschiedene Forschungsgebiete eröffnen.

Die vorliegende zusammenfassende Darstellung ist erfolgt, weil ein Teil der experimentell in Angriff genommenen Probleme in letzter Zeit so weit gefördert worden ist, daß ein Rückblick auf die in zahlreichen Veröffentlichungen niedergelegten Beobachtungen mir nützlich erschien, und ferner vor allem das weitere Studium der einzelnen Fragestellungen Institute erfordert, die über Mittel und Einrichtungen verfügen, wie sie mir nicht zu Gebote stehen. Der einzelne vermag bestimmte Probleme immer nur bis zu einem gewissen Punkte zu fördern. Er übernimmt das von den verschiedensten Seiten bis zu einer bestimmten Höhe aufgeführte Gebäude. Er prüft, ob das Gerüstwerk — die vorhandenen Arbeitshypothesen — noch weiter ausreicht oder aber durch ein neues ersetzt werden muß, und vor allem stellt er fest, ob der Bau selbst fest gefügt ist. Dann baut er weiter, zumeist nur ein winziges Stück. Leicht verbaut der einzelne sich durch ein zu mannigfaltig angelegtes Gerüstwerk den Überblick über das Ganze. Andere kommen dann

und prüfen, was solider Bau ist, und rücken die unrichtig eingelegten Bausteine zurecht und geben den ungenügend behauenen den letzten Schliff. Jeder neue Arbeiter bringt neue Werkzeuge, neue Ideen und zahlreiche Erfahrungen mit und packt den ganzen Bau von anderen Gesichtspunkten an. Die Gerüste fallen und schließlich erhebt sich ein gewaltiges Gebäude, das kaum verrät, wie mannigfaltig die Baupläne waren, die ihm zugrunde gelegt wurden. So möge auch dieser Beitrag zur Kenntnis der Zellfunktionen nur als ein Versuch betrachtet werden, dem vorhandenen Bau einen weiteren Stein einzufügen und ein Gerüstwerk zu errichten, auf dem weitergebaut werden kann.

Zum Schlusse möchte ich meinen Mitarbeitern, die durch ihre rastlose Tätigkeit es ermöglicht haben, daß in relativ kurzer Zeit eine große Zahl von Einzelversuchen durchgeführt und verschiedene Probleme gleichzeitig von verschiedenen Seiten aus bearbeitet werden konnten, meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Halle a. S., den 15. April 1912.

Emil Abderhalden.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Obwohl seit der Abfassung der ersten Auflage erst ein Jahr verstrichen ist, konnte die zweite in manchen Punkten erweitert werden. Es sind bereits eine stattliche Anzahl von Untersuchungen auf verschiedenen Gebieten teils durchgeführt, teils in Angriff genommen worden. Es wird am Schlusse des kleinen Werkes über die wichtigsten Resultate berichtet.

Der Name Schutzferment ist fallen gelassen worden, weil leicht durch ihn die Vorstellung geweckt werden könnte, als wären diese, durch plasmafremde Stoffe hervorgerufenen Fermente unbedingt ein Schutz. Die Bezeichnung „Abwehrferment“ soll zum Ausdruck bringen, daß der tierische Organismus sich zu verteidigen sucht. Oft wird er durch Abbau blut- resp. plasmafremdem Material seine Eigenart nehmen, manchmal dürften jedoch durch die Abwehrfermente Abbaustufen gebildet werden, die viel schädlicher sind, als das angegriffene Substrat.

Möge die neue Auflage die gleiche freundliche Aufnahme finden, wie die erste!

Halle a. S., den 15. Juni 1913.

Emil Abderhalden.

Vorwort zur dritten Auflage.

Nach nicht ganz drei Monaten war die 2. Auflage vergriffen, ein erfreuliches Zeichen dafür, daß das erschlossene Arbeitsgebiet viel Interesse gefunden hat. Die Zahl der auf den gegebenen Grundlagen mit den mitgeteilten Methoden ausgeführten Arbeiten hat die Zahl Einhundertundzwanzig überschritten! Jede Woche bringt neue Arbeiten! Ich weiß nicht, ob ich mich darüber ungeteilter Freude hingeben darf. Die grundlegenden Arbeiten, die in der Ausarbeitung des Dialysierverfahrens und der optischen Methode zu einem gewissen Abschluß gekommen sind, sind im Laufe von etwa zwölf Jahren entstanden. Schon vor sechs Jahren war der „theoretische" Teil, der auf die Möglichkeit einer Serodiagnostik der Organfunktionen hinwies, fertiggestellt. Auf breiter Grundlage wurde der Tierversuch herangezogen. Alle Möglichkeiten wurden studiert. Immer traten wieder Zweifel auf, die beseitigt werden mußten. Es ergab sich das überraschende Resultat, daß bei Störungen bestimmter Organe nur Eiweißkörper aus diesen zum Abbau gelangen. Diese Ergebnisse wurden nicht mitgeteilt und nur die Erfahrungen veröffentlicht, die bei der Untersuchung der Schwangerschaft erhalten worden waren. Dieser Zustand gestattet eindeutige Schlußfolgerungen. Die

klinische Diagnose ist fast ausnahmslos absolut sicher mit dem Ergebnis der serologischen Diagnose zu vergleichen. Entweder stimmt die gestellte Diagnose mit ersterer überein oder nicht. Diese klaren Verhältnisse ergeben die mannigfaltigen Erkrankungsprozesse nicht. Es kann eine bestimmte Krankheit mit allen möglichen sonstigen Störungen von Organfunktionen vereinigt sein. Es wird wohl selten ganz „reine" Krankheitsbilder geben. Daraus folgt ganz von selbst, daß nur der Kliniker in der Lage ist, zu beurteilen, in welchem Umfange die serologische Diagnostik der Organfunktionen anwendbar ist. Es sind hierbei zwei *Ziele* zu unterscheiden. Die serologische Organdiagnostik kann in vielen Fällen unser Verständnis der bei einer Erkrankung vorliegenden Störungen erweitern. Wir erhalten Einblicke in längst vermutete Dysfunktionen bestimmter Organe oder entdecken, daß solche, an die man gar nicht gedacht hat, regelmäßig bei einer bestimmten Erkrankung Störungen aufweisen. Eine ganz andere Frage ist dann die, ob man die serologische Organdiagnostik zu differentialdiagnostischen Untersuchungen verwenden kann, d. h. ob man ihr den Vorrang gegenüber anderen Methoden zuerkennen darf.

Es wird noch vieler Jahre bedürfen, bis die Frage nach der praktischen Verwertbarkeit der ausgearbeiteten Methoden für jeden einzelnen Fall entschieden ist. Jede Arbeit, die nicht mit absolut einwandfreier Technik ausgeführt worden ist, verzögert eine klare Übersicht über die Leistungsfähigkeit der Methoden. Es

gibt wohl keine Methoden, die auf den ersten Anhieb in jeder Hand zu guten Resultaten führen. Oft braucht es wochenlanger Vorstudien, ehe man zu Ergebnissen gelangt, die dazu berechtigen, die erlernten Methoden auf bestimmte Fragestellungen anzuwenden. Kein gewissenhafter Forscher wird diese Vorstudien der Öffentlichkeit übergeben, sondern sie als Übungen betrachten. Ich kann auf Grund einer nun sehr großen Erfahrung nicht verhehlen, daß viele solcher Vorstudien dem Druck übergeben worden sind. Nur ein zielbewußtes Arbeiten kann bei völliger Beherrschung der Methoden zu einwandfreien Resultaten führen. Der Kliniker hat zudem die Pflicht, jeden einzelnen Fall gründlich zu untersuchen und auch weiter zu verfolgen.

Es wäre verfrüht, jetzt schon die vorliegenden Arbeiten einer Kritik zu unterziehen. Ich habe mich damit begnügt, die mir zugänglichen Arbeiten zusammenzustellen. Ferner sind die Ergebnisse neuer experimenteller Untersuchungen berücksichtigt worden. Die Frage nach der Spezifität der Substrate ist diskutiert und endlich sind bei der Beschreibung der Technik einige neuere Erfahrungen berücksichtigt worden.

Im November 1913.

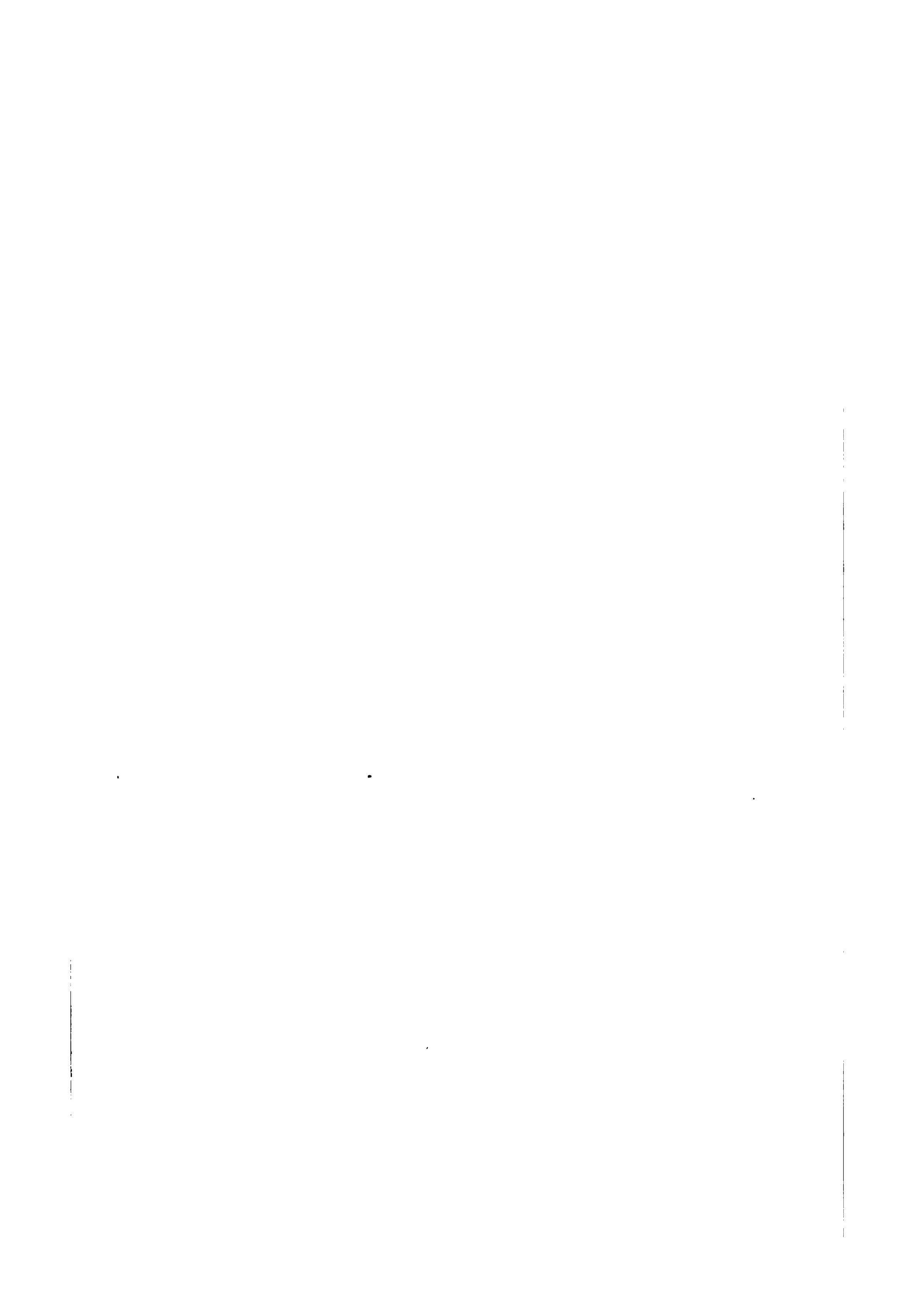
Emil Abderhalden.

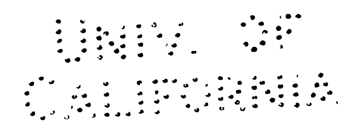
Inhaltsverzeichnis.

Seite

Schutzmittel des einzelligen Lebewesens gegen zellfremde Stoffe 2
Stufenweiser Abbau der Bausteine der Nahrungsstoffe . . 7. 31
Zusammenarbeit verschiedener einzelliger Organismen . . . 10
Arbeitsteilung bei den aus verschiedenartigen Zellen aufgebauten Organismen 11
Die Bedeutung der Milch für den Säugling 13
Umbau der Nahrungsstoffe in körpereigene, plasmaeigene und zelleigene Produkte 16. 23
Spezifischer Bau jeder Zellenart 16. 24
Die Bedeutung der Verdauung für den Zellstoffwechsel . . . 16
Beobachtungen aus dem Gebiete der Physiologie und Pathologie, die für eine spezifische Struktur der verschiedenen Zellarten sprechen 16
Hermaphroditismus verus 17
Resultate der Transplantationsversuche 18
Zellspezifische Therapie 19
Unterscheidung von körperfremden und körpereigenen, blutfremden und plasmaeigenen, zellfremden und zelleigenen Stoffen 22
Beweisführung, daß die Möglichkeit von art- und organspezifischen Zellbestandteilen gegeben ist 24
Artspezifische Zellbestandteile und „funktions"-spezifische . 27
Überführung von Bausteinen einer bestimmten Zellart in Bestandteile anderer Zellen 28
Die Regelung des harmonischen Ablaufs der Stoffwechselprozesse im Organismus 30. 41
Wechselbeziehungen der verschiedenen Zellarten 34
Invasion körperfremder Zellen. Schutz des Organismus gegen diese Zellarten 42
Abwehrmaßregeln des tierischen Organismus gegen blutplasmafremde Stoffe 44
Vorstudien über den Fermentgehalt des normalen Blutes . 48. 53

	Seite
Methoden zu Fermentstudien	48
Bildung von Abwehrfermenten	54
1. Nach Zufuhr körper- und plasmafremder Eiweißstoffe und deren nächsten Abbaustufen mit Ausblicken auf die Anaphylaxie	56
2. Nach Zufuhr körper- und plasmafremder Kohlehydrate	70
3. Nach Zufuhr von Fetten	77
4. Nach Zufuhr von Nukleoproteiden und Nukleinen	80
Überblick über die Bedeutung der Abwehrfermente	82
Herkunft der Abwehrfermente	84
Nachweis körpereigener, jedoch plasmafremder Stoffe	87
Biologische Diagnose der Schwangerschaft	88
Zur Frage der Spezifizität der Abwehrfermente	93
Serodiagnostik der Organfunktionen	102
Die Einheitlichkeit der sogenannten proteolytischen Fermente ist fraglich	104
Studium der Korrelationen bestimmter Organe	108
Abwehrfermente, die auf Bestandteile der Formelemente eingestellt sind	109
Anwendung der Methoden auf dem Gebiete der Pathologie. 110.	127
Ihre Anwendung auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten	111
Methodik	141
1. Das Dialysierverfahren	141
Prüfung der Dialysierhülsen	142
Darstellung der Substrate (Organe)	156
Gewinnung des Blutserums	166
Ausführung des Versuches	169
Die Fehlerquellen des Dialysierverfahrens	182
2. Die optische Methode	194
Ausführung der optischen Methode	196
Darstellung von Peptonen	196
Eichung des Peptons	202
Literatur	207
Eigene Untersuchungen . . . 207—215.	226
Zusammenfassende Arbeiten anderer Autoren	215
Literatur über Probleme, die zu den erörterten Beziehungen haben	215
Im Jahre 1912 bis 15. Juni 1913 erschienene Untersuchungen, bei denen das Dialysierverfahren resp. die optische Methode Verwendung gefunden hat	218
Eigene Untersuchungen des Jahres 1912/1913	226





Es ist wiederholt die Frage erörtert worden, ob einzellige Organismen in ihrer gesamten Organisation und in ihrem Stoffwechsel einfachere Prozesse aufweisen als die mehrzelligen Lebewesen. Es wäre a priori denkbar, daß die morphologisch einheitlicher organisierten Organismen aus einfacher zusammengesetzten Verbindungen aufgebaut wären, und daß ihre Stoffwechselprozesse in einfacheren Bahnen verliefen, als das bei jenen Lebewesen, an deren Aufbau Zellen verschiedener Art beteiligt sind, der Fall ist. Die bisherigen Erfahrungen haben jedoch gezeigt, daß schon die morphologisch einfach gebauten Zellen, vom chemischen Standpunkte aus betrachtet, außerordentlich komplizierte Verhältnisse zeigen. Ja, das Studium der Stoffwechselvorgänge einzelliger Lebewesen ist ein viel schwierigeres als das der komplizierter gebauten Organismen, denn bei den ersteren hält es schwer, die resorbierten Stoffe, die Stoffwechselzwischenprodukte, Sekrete usw. und endlich die Auswurfstoffe voneinander zu trennen. Aufnahme und Ausscheidung laufen nebeneinander her. Je höher wir in der Organismen- und speziell in der Tierreihe aufsteigen, um so mehr begegnen wir Zellen, die besondere Funktionen über-

nommen haben. So finden wir solche, die in der Hauptsache Stoffe von außen aufnehmen. Andere verarbeiten bestimmte Verbindungen zu Produkten spezieller Art. Wieder andere haben die Aufgabe, Stoffwechselendprodukte an bestimmten Stellen zur Ausscheidung zu bringen.

Das einzellige Lebewesen steht beständig zahlreichen, von Ort zu Ort und von Zeit zu Zeit wechselnden Stoffen der Außenwelt gegenüber. Manche davon kommen für es als Nahrungsstoffe in Betracht. Andere dagegen sind für die betreffende Zelle vollständig unverwertbar, ja manche würden schwere Störungen hervorrufen, wenn sie in das Innere der Zelle eindringen könnten.

Die einzelne Zelle ist diesen Stoffen nicht schutzlos preisgegeben. Sie verfügt über verschiedenartige Einrichtungen, um sie von sich abzuwehren. Einmal besitzt sie eine Zellwand, die nicht für jeden Stoff durchlässig ist. Dann vermag sie durch Prozesse mannigfacher Art, Produkte, die in irgendeiner Weise schädigend auf Zellprozesse einwirken könnten, so zu verändern, daß die wirksame Gruppe ausgeschaltet wird. Oft genügt schon ein einfacher hydrolytischer Abbau, um einem komplizierter gebauten Stoffe seine Eigenart zu nehmen. Das zellfremde Produkt wird in indifferente, für die Zelle unschädliche Spaltstücke zerlegt. Oft werden energischere Mittel angewandt. Es wird oxydiert oder reduziert, je nach den vorliegenden Verhältnissen. Manche Stoffe werden gewiß auch schon

bei diesen einfach gebauten Lebewesen durch Kuppelung an andere Verbindungen unschädlich gemacht, genau so, wie der komplizierter gebaute tierische Organismus in seinem Zellstoffwechsel Verbindungen verschiedener Art bereitet, um in geeigneten Fällen für ihn unerwünschte Stoffe zu binden und sie dann in dieser Form aus dem Körper auszuscheiden. Oft ist eine Substanz zur Kuppelung ungeeignet. Sie muß erst durch weitere Prozesse so umgebaut werden, daß Gruppen entstehen, die der Bindung zugänglich sind. Wir sehen, wie die Körperzellen oxydieren, reduzieren, spalten usw., bis ein zur Bindung geeignetes Produkt entstanden ist. Es liegt kein Grund vor, daran zu zweifeln, daß auch das einzellige Lebewesen über derartige Schutzmittel verfügt, nur sind sie nicht so leicht nachweisbar, weil es schwerer hält, einer einzelnen Zelle bestimmte Stoffe einzuverleiben, ohne sie zu schädigen, als einem komplizierter gebauten Organismus. Dieser kann die per os zugeführten Stoffe schon dadurch in ihrer Wirkung stark beeinflussen, daß er sie langsam zur Resorption bringt. Ferner erfahren sie in der Lymphe und im Blute eine starke Verdünnung. Endlich können sie rasch wieder aus dem Körper entfernt werden, ohne daß ihnen Gelegenheit geboten war, in Zellen einzudringen.

Als Hauptschutz bleibt der einzelnen Zelle immer die Zellwand mit ihrem ganz spezifischen Aufbau und ihren speziellen physikalischen Eigenschaften. Ferner spielen ohne Zweifel Fermente eine große Rolle. Sie

gestatten der Zelle eine Auswahl unter den auf sie beständig eindringenden Stoffen. Die Fermente sind, wie vor allem Emil Fischer (6)[1]) an Hand exakter Untersuchungen gezeigt hat, zum größten Teil in ganz spezifischer Weise auf bestimmte Substrate eingestellt. Nur diejenigen Stoffe sind für die Zelle im allgemeinen verwertbar, die von ihr in einfachere Bruchstücke zerlegbar sind. Es deuten alle Erfahrungen darauf hin, daß die Zellen in der Hauptsache ihren Energiebedarf nur mit den einfachsten Bausteinen der Nahrungs- und Körperstoffe decken und vielleicht nie kompliziert gebaute Stoffe, wie Fette, Polysaccharide und Proteine direkt zu den Stoffwechselendprodukten abbauen. Ja selbst die einfachsten Bausteine werden nicht auf einmal vollständig zerlegt. Die Zelle arbeitet stufenweise. Sie spaltet zunächst ein großes Molekül in kleinere Stücke und legt dabei einen Bruchteil des gesamten Energieinhaltes des Ausgangsmaterials nach dem anderen frei, bis schließlich — bei den Kohlehydraten und Fetten wenigstens — die gesamte in ihm enthaltene Energie frei geworden ist. Die Zelle reguliert ihren Stoffwechsel bis in die äußersten Feinheiten selbst. In der geeigneten Zubereitung des zum Abbau kommenden Materiales und der stufenweisen Erschließung des Energieinhaltes liegt eine wesentliche Bedeutung derjenigen von der Zelle gebilde-

[1]) Die Nummern beziehen sich auf das am Schlusse mitgeteilte Literaturverzeichnis.

ten Stoffe, die wir zurzeit unter dem Namen Fermente zusammenfassen.

Die Fermente haben für die Zelle noch eine andere Bedeutung. Sie helfen ihr ihren Bau zurechtzimmern. Nicht jedes aufgenommene Produkt paßt in den Bau der Zelle. Bald muß der Abbau weitergeführt werden, bald werden Bruchstücke in geeigneter Weise zusammengefügt, bis der brauchbare Baustein geschaffen ist, und dann beginnt die Verkettung all der mannigfaltigen Zellbausteine, bis das komplizierte, charakteristische Gefüge der Zelle gebildet ist. Wenn wir die Fermente zurzeit ihrer Natur nach auch noch nicht kennen, so ist uns doch ihre spezifische Wirkung und ihre große Bedeutung für den Zellstoffwechsel und für den Zellbau selbst bekannt.

Ohne Energie kann keine Zelle **Arbeit leisten oder Wärme bilden.** Der Energiestoffwechsel gibt uns ein genaues Gesamtbild der Leistungen der Zelle. Wie die Zelle sich die nötige Energie verschafft, wie sie diese verwertet usw., darüber orientiert uns nur ein sorgfältiges und möglichst lückenloses Studium der feineren Stoffwechselvorgänge in der Zelle. Bei diesen spielen die sog. Fermente die ausschlaggebende Rolle. Mit ihrer Hilfe ist es gelungen, Vorgänge, die ausschließlich an die Zelle gebunden zu sein schienen, außerhalb der Zelle zu verfolgen. Je weiter diese Versuche ausgebaut werden, um so mehr ergeben sich Beobachtungen, die zeigen, daß wir uns die Vorgänge im Zelleibe zum großen Teil in viel zu schematischer Weise vorgestellt haben.

So hat sich z. B. die so einfach zu formulierende Vergärung des Traubenzuckers zu Alkohol und Kohlensäure — $C_6H_{12}O_6 = 2\ C_2H_5OH + 2\ CO_2$ — als ein sehr komplizierter Prozeß erwiesen. Eine ganze Reihe von Reaktionen sind nötig, bis aus Zucker Alkohol und Kohlensäure sich gebildet haben. Es sind viel mehr Zwischenreaktionen vorhanden, als man je geahnt hat. Es wird eine wichtige Aufgabe der zukünftigen Forschung sein, zu prüfen, welche Bedeutung die alkoholische Gärung mit all ihren Zwischenstufen für die Hefezelle im einzelnen hat. Wir kennen dank neueren Forschungen, an denen Knoop, Neubauer, Friedmann, Embden, Dakin, Schittenhelm, Jones u. a. hervorragenden Anteil haben, schon mehrere Zwischenstufen im Abbau der Aminosäuren, des Traubenzuckers, der Purinbasen usw. Jede Feststellung von Zwischengliedern in der Zerlegung bestimmter Verbindungen vertieft unseren Einblick in das Getriebe der Stoffwechselvorgänge in den Zellen und gibt uns vor allem Anhaltspunkte über die Art und Weise, wie die Zellen des tierischen Organismus aus Verbindungen einer bestimmten Art solche bereiten, die einer anderen Klasse von Stoffen angehören. Es sei z. B. an die Umwandlun g von Aminosäuren in Traubenzucker und von Kohlehydraten in Fett erinnert.

Manche der einzelligen Lebewesen und der aus wenigen Zellgruppen bestehenden Organismen sind zum Teil wenigstens mit Agentien, „Fermenten“, ausgerüstet, die nicht in so feiner Weise auf be-

stimmte Substrate eingestellt sind, wie die Fermente der höher organisierten Pflanzen und Tiere. Während die Fermente der letzteren, soweit unsere Kenntnisse reichen, vornehmlich Substrate spalten, die aus Bausteinen bestehen, die in den in der Natur immer wiederkehrenden Zellbestandteilen enthalten sind, sind Fälle beobachtet, bei denen niedere Organismen (im morphologischen Sinne niedrig) auch Bindungen zwischen Verbindungen lösten, die im Laboratorium aus Bausteinen aufgebaut worden waren, die sich in der Natur nicht finden. Durch diese größere Unabhängigkeit vom Substrate sichern sich diese Lebewesen bessere Lebensbedingngen. Sie können da gedeihen, wo manche Zelle, die sich den Energieinhalt des dargebotenen Materiales nicht erschließen und ferner auch aus diesem Substrat keine Bausteine für ihren Zelleib bilden kann, an Nahrungsmangel zugrunde geht. So stirbt die Zelle, trotzdem mehr als genug Energie enthaltendes Material zur Stelle ist. Es kann nicht verbraucht werden, weil ihm die richtige Form — Struktur und Konfiguration — fehlt. Es paßt nicht in die Organisation der Zelle hinein. Sauerstoff steht in genügender Menge zur Verfügung. Er findet jedoch keinen Angriffspunkt. Es fehlt die erforderliche Zubereitung.

Manchem Produkte ist die Aufnahme in die Zelle schon deshalb versagt, weil es seiner ganzen physikalischen Beschaffenheit nach viel zu grob ist, um die Zellwand zu passieren. Es trifft dies für viele kolloidale

Körper zu. Ihrem Übergange in das Zellinnere muß eine Zerlegung in einfachere Komplexe vorausgehen. In diesen Fällen wird für die Möglichkeit einer Übernahme in das Zellinnere die Anwesenheit von Fermenten entscheidend sein, die imstande sind, das kompliziert gebaute Molekül zu spalten. Oft werden jedoch vielleicht auch Bedingungen genügen, die einen groben Komplex in eine feinere Verteilung überführen, ohne daß zunächst ein Abbau von Molekülen einsetzt. Die weitere Spaltung erfolgt dann auf dem Wege der Resorption oder auch erst im Zellinneren an geeigneter Stelle.

Schon das einzellige Lebewesen tritt mit keinen Stoffen, die nicht vorher vollständig umgebaut sind, in seinem Inneren in engere Beziehungen. Dieser Umbau vollzieht sich im allgemeinen in der Weise, daß das Substrat in einfachere, indifferente Bestandteile zerlegt wird. Die Zelle baut dann von Grund aus wieder auf[1]). In vielen Fällen wird dieser Wiederaufbau überflüssig sein. Es ist dies dann der Fall, wenn die Zelle nur den Energieinhalt der aufgenommenen Substanz für sich zu verwerten wünscht. Sobald aber Stoffe Bausteine der Zelle werden sollen, dann müssen sie dem ganzen Bauplan bis in die äußersten Feinheiten angepaßt werden. Das gleiche ist der Fall, wenn es sich um die Bildung eines Sekretstoffes mit charakteristischem Bau und spezifischer Wirkung handelt.

Wir kennen einzellige Lebewesen, die beim

---

[1]) Vgl. hierzu Emil Abderhalden, Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier. Julius Springer. Berlin 1912.

Aufbau ihrer Körpersubstanz von sehr einfachen Bausteinen ausgehen. So sind uns Organismen bekannt, die aus Karbonaten, Nitrat, Wasser und Salzen ihren Zelleib bilden. Anderen genügt als Stickstoffquelle jede Substanz, aus der sie Ammoniak gewinnen können. Wieder andere benutzen sogar den freien Stickstoff der Luft. Es gibt jedoch schon bei den einzelligen Organismen Arten, die sehr anspruchsvoll sind und z. B. nur gedeihen, wenn ihnen bestimmte Peptone zur Verfügung stehen. Andere verlangen sogar bestimmte Proteine als Ausgangsmaterial. Ein eingehendes Studium der für jeden einzelnen Organismus notwendigen Stickstoffquelle unter Berücksichtigung der übrigen Nahrungsstoffe und Bedingungen wird ohne Zweifel zu exakten Methoden führen, um die einzelnen Zellen im Laboratorium zu züchten. Ferner werden wir auf diesem Wege, indem wir bestimmten Mikroorganismen Peptone als Nahrung vorsetzen, über deren Aufbau wir genau orientiert sind, einen tiefen Einblick in die Stoffwechselprozesse der einzelnen Lebewesen gewinnen[1]). Schon die Art des Abbaus der Substrate und der sich bildenden Zwischenstufen wird manchen wichtigen Hinweis auf spezifische Zellfunktionen ergeben und uns in vielen Fällen gestatten, bestimmte Organismen zu er-

---

[1]) Kennt man das stickstoffhaltige Nährmaterial nicht, auf das bestimmte Mikroorganismen eingestellt sind, so könnte man vielleicht durch Abbau der Leibessubstanz der betreffenden Zellen einen Kulturboden für sie gewinnen.

kennen.[1]) Wir werden ferner erfahren, weshalb bestimmte Keime auf einem bestimmten Nährboden wachsen, während sie auf einem anders gearteten Substrate entweder im Wachstum stehen bleiben oder aber vollständig zugrunde gehen. Ferner wird es möglich sein, genau festzustellen, welche Abbaustufen und Umwandlungsprodukte des Nährmateriales die schädigenden Wirkungen auslösen.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß in der Organismenwelt bestimmte Arten den Boden für andere vorbereiten, und so ein Organismus für den andern als Pionier wirkt. Es ist eine reizvolle Aufgabe, diesem Zusammenwirken verschiedener Lebewesen in all seinen Einzelheiten nachzugehen. Wir haben in der Zusammenarbeit verschiedener Einzelzellen in gewissem Sinne eine Vorstufe der Wechselbeziehungen der Organe der höher organisierten Lebewesen vor uns. Hier sind die Zellen noch frei, dort sind sie zu Geweben verbunden. *Von diesem Gesichtspunkte aus können wir die Symbiose der mannigfachsten Zellarten als den ersten Versuch der Bildung eines Zellstaates auffassen.* Die einzelnen Zellen sind noch selbständiger und ihre Aufgaben noch vielseitiger. Kein festes Band fügt die Organismen zu einem „Organe" zusammen, und doch sind sie auf gegenseitige Unterstützung angewiesen. Die Einzelwesen beginnen, sich zu Verbänden zu organisieren. Gehen wir einen Schritt weiter, so kommen

---

[1]) Die Farbwerke Höchst a. M. stellen Peptone bestimmter Zusammensetzung für solche Zwecke dar.

wir zu Zellkomplexen mit bestimmten Aufgaben, die wir als Organe ansprechen. Aber auch die am höchsten entwickelten Organismen der Tier- und Pflanzenwelt knüpfen noch Beziehungen zu Zellen an, die außerhalb des eigenen Verbandes sich befinden. Die Pflanze erschließt sich mit Hilfe von Mikroorganismen ihr sonst unzugängliche Stickstoffquellen und dem Tier vermitteln Bakterien das wichtige Kohlehydrat Zellulose. Sie bauen dieses in seinem Darmkanal zu Produkten ab, die von den Fermenten seiner Drüsen weiter zerlegt werden können.

Bei denjenigen Organismen, bei denen sich eine Arbeitsteilung der Zellen herausgebildet hat, und vor allem bestimmte Zellen sich zu einem Darmrohr zusammengeschlossen haben, stehen nur diese letzteren mit der Außenwelt in Beziehung. Nur sie erfahren in gewissem Sinne, welche Nahrung aufgenommen wird. Direkte Beziehungen zu den aufgenommenen Stoffen unterhalten allerdings auch sie nicht, weil diese schon vor der Aufnahme in die Zellen der Darmwand durch die in den Verdauungskanal hineingesandten Fermente in einfachere, indifferente Bruchstücke zerlegt worden sind. Alle zusammengesetzten Nahrungsstoffe werden stufenweise abgebaut, bis schließlich Spaltprodukte übrig bleiben, die keinen besonderen Charakter mehr aufweisen.

Die Nahrung stellt im allgemeinen Zellmaterial dar. Es handelt sich um kompliziert gebaute pflanzliche und tierische Gewebe. Jede einzelne

Zelle hat einen ganz spezifischen Bau. Dieser ist durch ganz eigenartig zusammengesetzte einzelne Bausteine und die Art ihrer Verknüpfung untereinander bedingt. Wir dürfen uns diesen komplizierten Bau nicht nur vom rein chemischen Standpunkt aus vorstellen, wir müssen vielmehr auch den physikalischen Zustand berücksichtigen. Die Gesamtsumme der durch den eigenartigen Bau gegebenen Eigenschaften der Zelle bedingt ihre ganz speziellen Funktionen. Der einzelne Organismus, der derartig spezifisch aufgebaute, besonderen Aufgaben angepaßte Zellen aufnimmt, kann zunächst mit den übernommenen Stoffen nichts anfangen. Es muß vorerst der spezielle Charakter der einzelnen, die betreffenden Zellen aufbauenden Produkte vollständig zerstört werden. Baustein muß von Baustein gelöst werden, bis schließlich nur noch ein Gemenge einfacher Verbindungen übrig bleibt, aus dem dann die Körperzellen ihr eigenes Material aufbauen können, oder aber es werden die einzelnen Bausteine direkt als Energiequelle benutzt. Auch hierfür ist, wie bereits oben erwähnt, ein vorbereitender Abbau, eine Anpassung an die Zelle notwendig.

Ein Vergleich möge diese Art des Umbaues klarer machen. Es sei einem Architekten die Aufgabe gestellt, ein bestimmtes Gebäude, das einem ganz bestimmten Zwecke gedient hat und daher ganz spezielle Einrichtungen besitzt, in ein anderes mit ganz andersartigen Aufgaben zu verwandeln. Er wird nur dann sein Ziel erreichen, wenn er den ersten Bau abtragen darf. Aus

den übrig bleibenden Bausteinen kann er nach neuen Plänen das neue Gebäude errichten. Manche Bausteine und vielleicht auch aus mehreren solchen zusammengefügte Gebilde können ohne weiteres verwendet werden, manche müssen erst behauen werden und wieder andere sind ganz unverwertbar. Genau so verhält sich der tierische Organismus gegenüber den charakteristisch gebauten Zellbestandteilen der Nahrung. Zuerst erfolgt ein Abbau zu einfachen Verbindungen und dann ein Aufbau jenseits der Darmwand nach neuen Plänen.

Die einfachsten Verhältnisse finden wir beim Säugetier während der Säuglingsperiode. In dieser nimmt das Tier unter normalen Verhältnissen die Milch seiner Art auf. Diese ist, wie G. von Bunge zuerst in exakter Weise nachgewiesen hat, in mannigfacher Beziehung dem wachsenden Organismus angepaßt (2, 3). Vor allen Dingen erhält der Säugling fortwährend dasselbe Gemisch von Salzen und dieselben organischen Nahrungsstoffe: Eiweiß, Kohlehydrate, Fette. In späteren Zeiten, wenn gemischte Nahrung aufgenommen wird, werden die Verhältnisse viel komplizierter, indem bei der Verdauung bald von diesem, bald von jenem Baustein größere Mengen auftreten, und die Zellen des Darmes beständig neuen Aufgaben gegenüberstehen. Sie müssen sich diesen neuen Verhältnissen erst allmählich anpassen.

Die Zellen der Milchdrüse übernehmen für den Säugling die richtige Auswahl der Nahrung. Sie arbeiten dem sich entwickelnden Organismus vor und vereinfachen vor allem den Darmzellen ihre Arbeit.

Diese selbst bereiten zum Teil, unterstützt von der Leber, die aufgenommene Nahrung für die übrigen Körperzellen vor. Auch die Milchbestandteile müssen, ehe sie im Organismus Verwendung finden können, im Darmkanal tief abgebaut werden, genau ebenso, wie später bei der Aufnahme gemischter Nahrung der Resorption ein weitgehender Abbau mittels der Fermente des Verdauungstraktus vorausgeht. Der Unterschied gegenüber der letzteren Art der Ernährung besteht somit nur darin, daß bei der Milchnahrung beständig dieselben Abbaustufen und dieselben Spaltprodukte entstehen. Es wiederholt sich gewissermaßen Tag für Tag für die Zellen des Darmes und des Organismus dieselbe Aufgabe.

Wir können von diesen Gesichtspunkten aus drei wichtige Phasen in der Ernährung des Säugetieres unterscheiden. Bis zur Geburt, der ersten Phase, hat der Fötus nur körpereigen gemachtes Material von der Mutter empfangen. Er macht es blut- und zelleigen. Nie wurde sein Organismus von gänzlich fremdartigen Stoffen überrascht, und so vollzieht sich denn sein Zellstoffwechsel in bestimmten, ausgeglichenen Bahnen. Nun erfolgt die Geburt und damit die erste Änderung in der Art der Ernährung. Das Individuum ist selbstständig geworden. Die Atmung setzt ein. Mit einem Mal übernehmen die Lungenzellen den Gasaustausch. Die Zellen der Darmwand und der Anhangsdrüsen stehen gleichfalls mit einem Schlage vor neuen Aufgaben. Sie sollen mit Hilfe von Fermenten die aufgenommene Nahrung für

die Körperzellen vorbereiten. Die Mutter erleichtert diese Aufgabe durch die Abgabe der dem kindlichen Organismus angepaßten Milch. Vor allem wird den Darmzellen ihre Arbeit vereinfacht. Weder stehen sie fortwährend einem stets wechselnden Gemisch von Ionen aller Art gegenüber, noch werden sie von allen möglichen Abbaustufen aus organischen Nahrungsstoffen überschwemmt. So gewöhnt sich das noch „unerfahrene" Lebewesen allmählich an seine neuen Aufgaben und ist schließlich gewappnet, wenn ihm durch Zufuhr anderer Nahrung als der Milch, ganz neue und viel schwerere, weil beständig wechselnde Aufgaben gestellt werden. Mit dem Verlassen der Milch als einziger Nahrung, mit dem Übergang zur gemischten, gewöhnlichen Nahrung der betreffenden Tierart vollzieht sich die zweite große Änderung in der Ernährung des wachsenden Individuums. Die dritte Phase seiner Entwicklung hat begonnen[1]).

Die Zellen müssen rasch arbeiten, soll nichts Fremdartiges in den allgemeinen Kreislauf gelangen. Um die Lösung dieser großen und für den Organismus so wichtigen Aufgabe zu sichern, ist zwischen Darm und die übrigen Organe die Leber eingeschaltet. In diesem wichtigen Organe zieht das mit resorbierten und zum

---

[1]) Von diesen Gesichtspunkten aus ist es leicht verständlich, weshalb bei Mangel der artgleichen Milch und vor allem bei beständigen Änderungen in der Zusammensetzung der Säuglingsnahrung Störungen aller Art auftreten. Der Säugling ist für die Aufnahme einer heterogenen Nahrung noch nicht vorbereitet.

Teil von den Zellen der Darmwand bereits umgebauten Stoffen beladene Blut an den einzelnen Zellen vorbei. Es wird noch einmal alles Aufgenommene sorgfältig gesichtet und schließlich Blut in den allgemeinen Kreislauf entlassen, das nichts Körper- und Blutfremdes mehr mit sich führt.

Die Erkenntnis, daß die Verdauung den Zweck hat, zu verhindern, daß Produkte in den Organismus übergehen, die weder dem Blute noch den Körperzellen angepaßt sind, ist von großer Bedeutung für die Auffassung des gesamten Stoffwechsels im tierischen Organismus. Wir können in gewisser Beziehung den tierischen Organismus als ein in sich abgeschlossenes Ganzes betrachten. Alle Körperzellen haben einen gemeinsamen Grundplan, der von Generation zu Generation durch die Geschlechtszellen weiter vererbt wird. Die Zellen, die sich zu besonderen Organen zusammenschließen, haben außerdem noch einen organspezifischen Aufbau. Wir müssen eine solche Annahme machen, denn sonst bliebe es unverständlich, weshalb z. B. die Leberzellen ausschließlich Galle liefern, und die Zellen des Markes der Nebenniere Adrenalin, usw. Die Körperzellen haben alle bestimmte Funktionen zu erfüllen, die dem gesamten Organismus zugute kommen. Es steht fest, daß die verschiedenen Organe Stoffe an das Blut abgeben, die an irgendeiner Stelle im Organismus ganz bestimmte Prozesse auslösen. Damit diese Stoffe wirken können, müssen sie

einen ganz spezifischen Bau haben. Ebenso müssen die Zellen, in denen sie ihre Wirkung entfalten sollen, durch eine besondere Struktur ausgezeichnet sein, denn sonst wäre es schwer zu verstehen, weshalb ein bestimmter Sekretstoff nur auf ganz bestimmte Zellen einwirkt und unzählige andere vollständig unberührt läßt.

Ein besonders schönes Beispiel für die spezifische Einstellung von Sekretstoffen auf Zellen bestimmter Bauart haben jene Fälle von Hermaphroditismus verus geliefert, bei denen z. B. Gimpel auf der einen Seite ihres Körpers einen Hoden und der anderen ein Ovarium aufweisen. Diese eigenartigen Tiere besitzen auf der einen Körperhälfte ein männliches und auf der anderen ein weibliches Gefieder. Ohne jeden Übergang schneiden beide Gefiederarten mit der Mittellinie des Körpers ab. Es ist nun ganz undenkbar, daß die Sekretstoffe der beiden verschiedenen Keimdrüsen, welche die offenbar schon vorhandenen sekundären Geschlechtscharaktere zur vollen Entwicklung bringen, nur auf je der einen Körperhälfte bleiben. Sie werden vielmehr mit dem Blut an den verschiedensten Zellen des Körpers vorbei geführt. Es passen jedoch die vom Hoden abgegebenen Stoffe nur auf diejenigen Zellen mit „männlichem" Grundhabitus, und umgekehrt sind die vom Ovarium abgesonderten Stoffe nur auf die Zellen der „weiblichen" Körperhälfte eingestellt.

Eine bedeutsame Stütze hat ferner die Annahme spezifisch gebauter Zellen durch die zahlreichen Trans-

plantationsversuche erhalten. Der Chirurg sucht heutzutage möglichst alle Organe funktionstüchtig zu erhalten. Fehlen Gewebsarten, dann sieht er sich nach Ersatz um. Es hat sich gezeigt, daß nur diejenigen Gewebe einheilen, die von derselben Art stammen. Noch bessere Bedingungen geben Organteile des gleichen Individuums. Die Heteroplastik, d. h. der Versuch, artfremdes Gewebe zum Anwachsen zu bringen, hatte nie Erfolg. Der Körper verlangt körpereigene Zellen. Sind sie diesen nahe verwandt, wie das bei Geweben der gleichen Art der Fall ist — auch das Individuum hat seinen eigenen Typus! —, dann wird wahrscheinlich im Laufe der Zeit das eingeheilte Gewebe durch Umbau den übrigen Zellen des gleichen Organes und damit des gesamten Organismus angepaßt.

Endlich gibt uns die Pathologie eine Fülle von Beispielen, die unsere Ansicht stützen, wonach jede Zellart innerhalb eines bestimmten Organismus einen eigenartigen Bau hat. Wir wissen, daß gewisse Gifte nur ganz bestimmte Zellarten beeinflussen und schädigen. Es sei auf die bekannten Systemerkrankungen im Zentralnervensystem hingewiessn. Die sog. metasyphilitischen Erscheinungen äußern sich z. B. nur an ganz bestimmten Stellen des Rückenmarkes und Gehirns.

Die Vorstellung, daß jede Zellart einen besonderen Bau und in mancher Beziehung einen besonderen Stoffwechsel hat, eröffnet endlich der Therapie weite

Gesichtspunkte. So gut der Organismus Produkte bildet, die auf ganz bestimmte Zellen und nur auf diese einwirken, so gut muß es möglich sein, Stoffe zu entdecken, die ausschließlich diejenigen Zellen beeinflussen, deren Stoffwechsel man in bestimmter Weise ändern möchte, oder deren vollständige Vernichtung man wünscht. Letzteres wird z. B. bei der Bekämpfung der Erreger von Infektionskrankheiten und von Geschwulstzellen — speziell Krebs — angestrebt. Die Zukunft gehört der zellspezifischen Therapie. Sie wird die Struktur und Konfiguration der angewandten Mittel in den Vordergrund rücken, oder aber ganz allgemein versuchen, die Bedingungen chemischer und physikalischer Art in bestimmten Zellen so zu beeinflussen, daß ein Weiterleben für ganz bestimmte Zellarten unmöglich wird.

Die Annahme eines spezifisch festgelegten Baus für jede Zellart mit besonderen Funktionen setzt voraus, daß die einzelnen Zellen über besondere Werkzeuge verfügen, mittels derer sie ihren Bau zurechtzimmern. Das Ausgangsmaterial, die Bestandteile des Blutplasmas, ist für alle Zellen das gleiche. Auch die Bildung spezifisch wirkender Sekrete fordert, daß jede Zellart über Mittel und Einrichtungen verfügt, um unter Umständen das gleiche Produkt eigenartig umformen und bearbeiten zu können. Von diesen Gesichtspunkten aus ist zu erwarten, daß jede Zellart über besondere Fermente verfügt. Daneben müssen solche vorhanden sein, die allen Körperzellen ge-

meinsam sind. Diese haben die Aufgabe, die mit dem Blutplasma den Zellen zugeführten Nährmaterialien zu einfacheren Produkten abzubauen. Studien über die Eigenart der Zellfermente — der Werkzeuge der Zellen — sind bereits im Gange. Wir kommen auf diese Fragestellung noch zurück. Vielleicht ergibt ihre Beantwortung die eindeutigste und sicherste Stütze für die Abhängigkeit der Funktion einer bestimmten Zellart von ihrem Bau.

Ein regelmäßiger, ungestörter Ablauf der mannigfaltigen Zellprozesse setzt voraus, daß in gewissen Grenzen konstante Verhältnisse garantiert sind. Wenn wir im Laboratorium bestimmte Reaktionen ausführen und z. B. die Einwirkung zweier Stoffe aufeinander studieren wollen, dann wählen wir möglichst günstige Bedingungen und vermeiden vor allen Dingen, daß außer den Stoffen, die zur Wirkung gelangen sollen, noch andere vorhanden sind. Es ist eine bekannte Tatsache, daß Spuren von Verunreinigungen eine Reaktion sehr stark beeinflussen können. Sie kann entweder vollständig ausbleiben oder aber beschleunigt oder endlich in ganz andere Richtung gedrängt werden. Wir begegnen schon großen Schwierigkeiten, wenn wir in demselben Medium mehrere Reaktionen nebeneinander verfolgen wollen. Es können entstehende Zwischenprodukte sich gegenseitig beeinflussen, so daß schließlich Endprodukte in Erscheinung treten, über deren Herkunft wir uns nur sehr schwer orientieren

können. Wenn nun im tierischen Organismus die einzelnen Prozesse nicht genau reguliert wären und z. B. an das Blut nicht nur Stoffe abgegeben würden, die dem Blute zugehören, d. h. in ganz bestimmter und immer wiederkehrender Weise umgebaut sind, so wäre es schwer zu verstehen, wieso die einzelnen Sekretstoffe stets ihr Ziel in ganz bestimmter Weise erreichen und an Ort und Stelle ganz bestimmte Stoffwechselprozesse hemmen, fördern oder erst in die Wege leiten könnten.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß ein solcher Ablauf des Zellstoffwechsels und ferner die Wechselbeziehungen der einzelnen Organzellen zueinander nur unter der Voraussetzung, daß der Zellstoffwechsel im gesamten Organismus in feinster Weise nicht nur quantitativ, sondern vor allen Dingen auch qualitativ geregelt ist, möglich sind. Wir müssen uns vorstellen, daß bei der Zellarbeit immer wieder dieselben Abbaustufen auftreten, und daß die Zellen die einzelnen Stoffwechselzwischenprodukte erst in einem ganz bestimmten Stadium des Abbaus in die Lymph- resp. Blutbahn entlassen. Die einzelne Zelle ist in dieser Beziehung in derselben Weise für das Konstanthalten der Zusammensetzung des Blutes verantwortlich, wie die Zellen des Darmkanales mit ihren Fermenten.

Auch hier verfügt der tierische Organismus über wichtige Schutzmittel, um etwa begangene Fehler noch

zu korrigieren. Zwischen Blut und Körperzellen ist die Lymphe eingeschaltet. Sie fängt zunächst die von den einzelnen Zellen abgegebenen Stoffe ab und kontrolliert sie mittels ihres Hilfsapparates, den Lymphzellen und den Drüsen. Mancher Stoff wird weiter abgebaut oder sonst verwandelt und vielleicht sogar noch zu mannigfaltigen Synthesen benützt. Wir können von diesen Gesichtspunkten aus die Lymphe als mächtige Schutzwehr betrachten, durch die vor allem verhindert werden soll, daß quantitativ und qualitativ unpassende Verbindungen ins Blut übergehen. Von allen Seiten aus wird dafür Sorge getragen, daß im Blute nur Stoffe erscheinen, die diesem normalerweise zukommen.

Wir können von diesen Gesichtspunkten aus einmal körperfremde Stoffe unterscheiden, d. h. solche Verbindungen, die in ihrer Struktur und Konfiguration mit den Bestandteilen des Organismus keine Übereinstimmung zeigen. Dahin gehören alle jene Stoffe, die wir von außen als Nahrungsstoffe aufnehmen, es sei denn, daß Produkte zur Aufnahme gelangen, die bereits zu den einfachsten Bausteinen gehören, wie z. B. der Traubenzucker. Als körpereigen können wir jene Stoffe bezeichnen, die vollständig umgeprägt sind und in ihrer Struktur dem Grundplane der speziellen Art und des speziellen Individuums ganz entsprechen. Neben diesem generellen Begriff, der nur besagt, daß ein Stoff dem Körper ganz allgemein nicht vollständig fremd ist, kommt nun ohne Zweifel noch die feinere

Unterscheidung je nach der Zugehörigkeit der betreffenden Verbindung. Wir haben bereits im Jahre 1906 vorgeschlagen[1]), zwischen Stoffen zu unterscheiden, die zwar dem Blute angepaßt, jedoch den verschiedenartigen Körperzellen fremd sind, und solchen Stoffen, die irgendeine charakteristische Bauart der Zellen eines bestimmten Organes zeigen. Wenn unsere Vorstellung über den Bau der einzelnen Organzellen und der Abhängigkeit der Funktion von dessen Eigenart richtig ist, dann folgt, daß, wie schon betont, jede Zellart über Bausteine besonderer Art verfügen muß. Wir können von **organeigenen** und noch spezieller von **zelleigenen** Stoffen sprechen und ebenso von **bluteigenen.** Die spezifisch aufgebauten Stoffe des Blutes wären dann als **zellfremd** zu betrachten, und umgekehrt die zelleigenen Substanzen als **blut- oder noch besser plasmafremd,** weil ja auch die Bestandteile der Formelemente des Blutes für das Plasma fremdartig sind und umgekehrt. Die zelleigenen Produkte wären unter sich nur insofern nicht fremdartig, als sie Zellen mit gleichen Teilfunktionen entsprechen, dagegen müssen von diesen Gesichtspunkten aus, z. B. die spezifisch gebauten Bausteine der Schilddrüsenzellen für die Nebennierenzellen fremd sein und umgekehrt. Die Vorstellung einer ganz spezifischen Ausgestaltung jeder Organzelle — sowohl in chemischer als in physikalischer Richtung — gründet sich nicht

---

[1]) Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1. Auflage. S. 292. Urban & Schwarzenberg. Berlin-Wien 1906.

nur auf den Umstand, daß ohne eine solche Annahme die speziellen Aufgaben und Funktionen der einzelnen Körperzellen schwer verständlich wären, sondern vor allem auch auf die schon oben erwähnte Tatsache, daß bestimmte von gewissen Organzellen ausgesandte Sekretstoffe immer nur auf die Zellen eines bestimmten Systems einwirken. Das schließt in sich, daß die betreffenden Zellen einen Bau haben müssen, der sie scharf von allen übrigen Zellarten unterscheidet.

Die Annahme, daß jede Tierart zusammengesetzte Verbindungen eigener Struktur aufbauen kann, und ferner jeder Zelle mit besonderen Funktionen wiederum besonders konstruierte Bestandteile zukommen, stößt vielfach auf Zweifel. Wie soll die Tier- und Pflanzenwelt diese gewaltige Fülle von verschiedenartigen Verbindungen hervorbringen? Es müßten ja Millionen und aber Millionen von verschiedenen Substanzen gebildet werden. Man denke nur an die ungeheure Fülle von Pflanzen- und Tierarten und stelle dieser die Tatsache gegenüber, daß im großen und ganzen immer wieder die gleichen Zellbestandteile auftreten. Wir begegnen in jeder Zelle Kohlehydraten, Fettstoffen und Eiweißkörpern. Spalten wir diese Verbindungen in ihre Bausteine, dann erhalten wir die gleichen Verbindungen! Sämtliche Eiweißstoffe liefern z. B. mit wenig Ausnahmen die gleichen, ca. zwanzig Aminosäuren. Dieser scheinbare Widerspruch — auf der einen Seite Zellbestandteile, die die gleichen Bausteine besitzen, und auf der anderen Seite die Annahme von ganz

spezifisch aufgebauten Zellen — verschwindet sofort, wenn man anfängt, zu rechnen. Wenn wir die drei Bausteine A, B und C zusammenfügen, dann erhalten wir allein schon durch die verschiedene Reihenfolge der einzelnen Verbindungen die folgenden sechs verschiedenartigen Produkte:

A — B — C   B — A — C   C — A — B
A — C — B   B — C — A   C — B — A.

Gehen wir von vier verschiedenen Bausteinen aus, dann gelangen wir zu 24 verschiedenen Verbindungen. Fünf verschiedenen Bausteinen entsprechen 120 isomere Verbindungen. Im folgenden sei für einige weitere Fälle die Zahl jener Verbindungen angegeben, die bei ganz gleicher Bindungsart einzig und allein durch die verschiedene Reihenfolge bedingt sind:

Zahl der verschiedenen Bausteine	Zahl der aus diesen darzustellenden Verbindungen, wenn ausschließlich die Reihenfolge, in der sie zusammengefügt werden, wechselt:
8	40320
10	3628800
12	479001600
15	1307674368000
18	6402373705728000
20	2432902008176640000

Diese ungeheure Zahl von verschiedenen Verbindungen ergibt sich allein dadurch, daß die gleichen zwanzig Bausteine sich in verschiedener Reihenfolge folgen! Alle diese Verbindungen würden bei der Hydrolyse die gleichen Bau-

steine und auch in genau der gleichen Menge ergeben! Diese Überlegungen mögen für alle jene Forscher eine Warnung sein, die der Meinung sind, aus dem Befunde gleicher Bausteine auf die Identität bestimmter Verbindungen schließen zu dürfen!

Nun braucht nicht nur die Reihenfolge der einzelnen Bausteine eine verschiedene zu sein. Es kann auch die Art der Verknüpfung der einzelnen Verbindungen unter sich eine verschiedene sein. Die Zahl der Möglichkeiten wächst ins Unermeßliche! Endlich treten die Bausteine nicht in gleicher Menge auf. Schließlich kommt noch ein sehr wichtiger Faktor hinzu. Keine Zelle enthält nur einen Eiweißkörper, ein Kohlehydrat und ein Fett. Immer finden sich Gemische. Damit hat die Zelle es in der Hand, aus ganz gleichartigen Verbindungen, z. B. aus mehreren Eiweißstoffen, Gemische aller Art zu bereiten, die ihr ein besonderes Gepräge geben. Es wachsen dadurch die Möglichkeiten der Erstellung spezifisch zusammengesetzter Zellarten ins Unermeßliche. Niemand ist imstande jene Zahl zu berechnen, die all diesen Möglichkeiten Rechnung trägt!

Wir halten es nach zahlreichen Erfahrungen nicht für ausgeschlossen, daß die gleichen Organe in der ganzen Tierreihe neben dem Artcharakter und vielleicht dem individuellen Charakter auch noch Züge aufweisen, die allen Tierarten gemeinsam sind. Es braucht ja nur ein bestimmtes Eiweiß in der Zelle immer wiederzukehren. Wir kommen auf diese Vermutung, weil

Versuche ergeben haben, daß bestimmte, auf Organeiweißstoffe spezieller Art eingestellte Fermente zwar Organspezifität aufweisen, nicht aber für eine bestimmte Tierart spezifisch sind. Wir vermuten, daß wir einem wichtigen biologischen Gesetze auf der Spur sind.

Trotz gleichen oder doch verwandten Zügen kann durch die Mischung der einzelnen Zellbestandteile und ihrer Art ein für jede Tierspezies und schließlich für jedes Individuum eigener Zellbau vorhanden sein. Wiederholt sich eine bestimmte Gruppe auch nur einmal, dann wird das auf diese eingestellte Ferment immer wieder einen Angriffspunkt finden. Wir heben diese Punkte deshalb so sehr hervor, weil bei flüchtiger Betrachtung der Umstand, daß bei dem Dialysierverfahren und der optischen Methode Organe des Menschen durch solche von Tieren ersetzt werden können, leicht dafür ins Feld geführt werden könnte, daß es weder spezifisch gebaute Zellbausteine noch auf solche eingestellte Fermente gibt.

Eine besondere Stellung nehmen, wenigstens qualitativ, all jene Substanzen ein, die, wie die Bausteine der verschiedenen organischen Nahrungs- und Gewebstoffe, und die anorganischen Bestandteile, die Salze, das Wasser usw. keine spezifische Struktur aufweisen und als Stoffwechselzwischen- und -endprodukte den verschiedenartigsten Zellen und auch dem Blute und der Lymphe gemeinsam sind. Hier kann im allgemeinen nur die Quantität Störungen hervorrufen. Rasche Ausscheidung oder synthetische oder endlich

analytische Prozesse können hier regulierend eingreifen und wieder normale Verhältnisse schaffen. Alle Stoffe jedoch, die eine spezifische Struktur haben, gehören entweder dem Blute an oder ganz bestimmten Zellen. Von diesen Gesichtspunkten aus betrachtet, müssen wir Stoffe, die ohne genügenden Abbau die Zelle verlassen und in die Blutbahn gelangen, als blut- oder besser plasmafremd ansprechen, und umgekehrt müßte eine Störung des Stoffwechsels bestimmter Zellen eintreten, wenn z. B. ungenügend zerlegte Zellbestandteile der Muskeln in Nierenzellen hineingelangen könnten. Die Bausteine der Muskelzellen sind für die Nierenzellen zellfremd. Sie könnten erst nach einem gründlichen Umbau für diese zelleigen werden.

Daß im tierischen Organismus eine Bildung bestimmten Zellmateriales aus den Bestandteilen ganz anderer Zellen möglich ist, lehren Versuche an Hungertieren, und vor allen Dingen die bekannten Beobachtungen des Baseler Physiologen Friedrich Miescher an Lachsen. Dieser Forscher konnte zeigen, daß die Geschlechtsdrüsen der genannten Fische im Süßwasser auf Kosten der Muskulatur sich mächtig entwickeln. Es konnte mikroskopisch nachgewiesen werden, wie die Bestandteile der Muskelfasern allmählich zerlegt werden, bis sie in die Blutbahn übergehen. Miescher spricht direkt von einer Liquidation der Bausteine der Muskelzellen. Gleichzeitig beobachtet man, ohne daß das Tier irgendwelche Nahrung

aufnimmt, wie die Geschlechtsdrüsen allmählich anfangen zu wachsen. Wir treffen jedoch in den Zellen der Geschlechtsdrüsen keine unveränderten Bestandteile an, die vorher den Muskelzellen eigen waren. Vielmehr begegnen wir ganz neuartigen Stoffen, vor allen Dingen Eiweißstoffen, wie sie in den Muskelzellen niemals vorkommen. Wir sehen zunächst, daß an Stelle der Muskel-Eiweißkörper Histone auftreten. Es sind dies Eiweißkörper, die basischer Natur sind. Sie enthalten große Mengen von sog. Diaminosäuren. Bald finden wir an Stelle der Histone, je mehr sich die Geschlechtsorgane, speziell die Hoden, der Geschlechtsreife nähern, Protamine. Diese bestehen fast ausschließlich aus Diaminosäuren. Wir sehen an diesem Beispiel, wie charakteristisch gebaute Zellen ihr Material tief abgebaut an die Blutbahn abgeben. Es werden zunächst plasmaeigene Stoffe gebildet und auf dem Blutweg den Zellen der Geschlechtsdrüsen zugeführt. Diese übernehmen die indifferenten Stoffe und bauen aus ihnen nun die für sie spezifischen Produkte auf. Ohne Zweifel spielen derartige Prozesse auch im normalen Stoffwechsel eine Rolle. Bald wird da und dort eine Zellgruppe einer anderen in dieser Weise aushelfen. Es ist dies besonders dann der Fall, wenn die Nahrungszufuhr längere Zeit stockt.

Eine Neubildung von Stoffen aller Art aus blutplasmaeigenen und lympheigenen Produkten demonstriert uns jedes wachsende Haar und jeder Nagel! Jedes neue Blutkörperchen verkün-

det uns tiefgreifende Umwandlungen, und jedes Sekret, sei es nun ein solches, das unmittelbar in Erscheinung tritt, wie z. B. der Speichel, die Milch, oder ein solches, das erst durch geeignete Operationen, wie Fistelbildung, sichtbar gemacht werden kann, sei es ein sog. inneres Sekret, das das Blut oder die Lymphe als Bahn wählt, gibt Kunde von gewaltigem Ab-, Auf- und Umbau. Eilen gar Tausende und Abertausende von Leukozyten einer Invasion von Mikroorganismen entgegen, um sie abzugrenzen, aufzuhalten und zu bekämpfen, dann enthüllt sich uns in besonders überzeugender Weise ein Bild der synthetischen Fähigkeiten des tierischen Organismus. Auch der erwachsene Organismus vermag in jedem Zeitpunkt ungezählte Zellen von Grund aus auszurüsten und ihren speziellen Funktionen anzupassen.

Würden die von außen zugeführten Nahrungsstoffe mit ihrer ganz fremdartigen Struktur direkt der Blutbahn zugeführt und von dieser aus an die Zellen abgegeben, dann wäre der Organismus beständigen Überraschungen ausgesetzt. Eine Kontrolle des Stoffwechsels wäre gar nicht mehr möglich. Bald würde dieser Stoff kreisen, bald jener, bald die Reaktion des Blutes in dieser, bald in jener Weise beeinflußt werden. Die Zellen wären darauf angewiesen, all diese fremdartigen Stoffe abzubauen. Sie müßten mit allen möglichen Einrichtungen versehen sein, um beständig den Kampf gegen diese Stoffe aufzunehmen. Jede einzelne

Zelle im Organismus wäre in gewissem Sinne den einzelligen Organismen gleichgestellt. Wie diese beständig von fremdartigem Material umspült sind und eine Auslese treffen müssen, so müßten dann die einzelnen Körperzellen ebenfalls von Fall zu Fall die für sie brauchbaren Stoffe aussuchen. Es wäre nicht nur die Arbeit der einzelnen Zelle außerordentlich erschwert, sondern ohne Zweifel die gegenseitige Beeinflussung von verschiedenen Zellarten durch bestimmte Sekretstoffe stark behindert. Bald würde da und dort ein in seinem ganzen Aufbau spezifisch ausgerüsteter Stoff durch fremdartige im Blute kreisende Stoffe abgefangen und festgelegt, verändert und vielleicht auch vernichtet. Es würde sehr bald die äußerst feine Regulation des Gesamtstoffwechsels erheblich gestört werden. Schädigungen aller Art könnten nicht ausbleiben. Vor allem könnten die von Fall zu Fall wechselnden Zwischenprodukte Störungen hervorrufen.

Die Zelle arbeitet, wie schon erwähnt, stets stufenweise. Sie kann ein kompliziert gebautes Molekül nicht mit einem Schlage vernichten, und etwa direkt durch Verbrennung in die Endprodukte überführen. Die Zelle baut Schritt für Schritt ab und bewahrt sich so das Gleichgewicht des Energiestoffwechsels. Die rasche Verbrennung von Eiweiß, Fetten und Polysacchariden würde an Ort und Stelle ganz plötzlich eine große Menge von Energie liefern. Sie würde als Wärme in Erscheinung treten und unter Umständen das Leben der Zelle vernichten. Ist somit die allmähliche Erschließung des

Energieinhaltes der Nahrung für die Aufrechterhaltung all der fein abgestuften Stoffwechselprozesse und Funktionen der einzelnen Zelle von allergrößter Bedeutung, so kann andererseits, falls fremdartiges, dem Körper nicht angepaßtes Material zum Abbau kommt, manches Zwischenglied entstehen, das schwere Störungen im Gefolge hat. Bald würde da, bald dort eine Zelle empfindlich geschädigt. Der Abbau könnte vielleicht auch gar nicht zu Ende geführt werden, weil die Zelle nun versagt, oder, weil ihr überhaupt das Agens fehlt, um die vorhandenen Bindungen zu sprengen. So wäre eine Fülle von Möglichkeiten gegeben, die alle die feine Regulation des Zellstoffwechsels und damit auch des Gesamtstoffwechsels ausschließen würden.

Allen diesen Möglichkeiten beugt der tierische Organismus vor, indem er nur körpereigen und zunächst plasmaeigen gemachtes Material in den Kreislauf entläßt. Das von diesem Gesichtspunkte aus als homogen zu betrachtende Nährmaterial der Gewebszellen liefert Abbaustufen, mit denen die Zelle längst vertraut ist. Nichts Fremdartiges tritt in Erscheinung. Wie in einer Fabrik bei der Herstellung eines Gegenstandes eine Maschine der anderen vorarbeitet und ein Arbeiter dem anderen Material überreicht, das bis zu einer bestimmten Stufe vorbereitet ist, so unterstützen sich auch die Gewebszellen gegenseitig. Die Darmzellen und die Leberzellen vollziehen für den gesamten Or-

ganismus beständig eine wichtige Sortierarbeit. Man stelle sich die Verwirrung und Störung vor, die in einer Fabrik entstehen würde, wenn plötzlich den Maschinen ganz verschiedenartiges Material geboten würde. Sie würden alle bald versagen und stillgelegt sein. Der einzelne Arbeiter, der mit seinen Kenntnissen und seinem Werkzeug nur auf eine bestimmte Phase im Werdegang eines kompliziert gebauten Gegenstandes eingestellt ist, wäre ratlos, wenn ihm plötzlich ganz neue Aufgaben zugemutet würden. Er müßte sich neue Werkzeuge besorgen und sich von neuem einarbeiten. Würden die Aufgaben regellos wechseln, d. h. wäre er von Fall zu Fall in seiner Tätigkeit auf das ihm übergebene Material angewiesen, dann wäre ein erfolgreiches Arbeiten ganz ausgeschlossen. Genau die gleichen Verhältnisse finden wir bei dem Zellenstaate, der unseren Organismus zusammensetzt. Die einzelnen Zellen sind mit Arbeitern und Maschinen vergleichbar, die in einem Riesenbetriebe in Gruppen gemeinsame Ziele verfolgen. Die Darmzellen mit den Zellen der Anhangdrüsen und speziell den Leberzellen überwachen gewissermaßen die *Zufuhr* des Rohmaterials. Es wird in der richtigen Weise vorbereitet und dann so umgeprägt, daß es allen Zellen „mundgerecht" wird. Nun geht das Material von Hand zu Hand — von Zelle zu Zelle.

Man darf bei diesen Überlegungen nicht nur an rein chemische Prozesse denken. Auch die physikalischen spielen eine überaus wichtige Rolle. Jede

Zelle besitzt Stoffe, die einen Einfluß auf den osmotischen Druck besitzen und solche, denen in dieser Beziehung jeder Einfluß fehlt. Auch in dieser Hinsicht ist die Zelle stets in feinster Weise eingestellt. Bald baut sie ab und führt kolloide Stoffe in solche über, die den osmotischen Druck der Zelle erhöhen, bald kettet sie gelöste Stoffe zu immer komplizierter gebauten, großen Molekülen zusammen, bis ein Körper entsteht, der mehr und mehr der Lösung entzogen wird und damit seinen Einfluß auf den osmotischen Druck der Zelle verliert. Dieses Wechselspiel ist noch nach ganz anderer Richtung für die Zelle von größter Bedeutung. Wir wissen, daß die einzelnen Ionen ganz spezifische Wirkungen entfalten. Auch hier muß die Zelle über Einrichtungen verfügen, um bald die Wirkung des einen Ions hervortreten zu lassen und die des anderen einzuschränken resp. ganz aufzuheben. Sie kann das in mannigfachster Weise bewirken. Bald wird ein Ion z. B. an Proteine oder andere Stoffe gebunden und so seines Charakters beraubt, bald wird durch Abspaltung oder einfache Dissoziation ein Ion in Freiheit gesetzt. Oder aber die Zelle läßt antagonistisch wirkende Ionen in fein abgestufter Weise in ihrer Wirkung sich gegenseitig beeinflussen.

Zahlreiche Erfahrungen haben, wie bereits erwähnt, ergeben, daß bestimmte Zellen auf ganz bestimmte Sekretstoffe, die von anderen Organen abgesondert werden, an-

gewiesen sind. Entfernen wir bestimmte Organe, z. B. die Schilddrüse, die Nebenschilddrüsen, die Geschlechtsdrüsen, die Nebenniere usw., so erhalten wir ganz bestimmte Ausfallserscheinungen. Ja, in vielen Fällen ist das Fehlen dieser Organe mit dem Leben ganz unvereinbar. Dasselbe Phänomen erhalten wir, wenn zwar das Organ an Ort und Stelle bleibt, aber aus irgendwelchen Gründen allmählich seine Funktionen einstellt. Es braucht dabei nicht das Organ als solches zugrunde zu gehen, es genügt, wenn die Bildung eines spezifischen Sekretes vollständig ausbleibt. Es kommt dieser Zustand dann dem Fehlen dieses Organes in bestimmter Richtung vollständig gleich. Derartige Beobachtungen, wie sie uns die Pathologie liefert, zusammen mit den Feststellungen, die wir jederzeit erheben können, wenn wir bestimmte Organe exstirpieren und, nachdem die Folgeerscheinungen sich gezeigt haben, wieder transplantieren, ergeben ein äußerst mannigfaltiges Bild der Wechselbeziehungen der verschiedenen Organe untereinander.

Jede Zellgruppe — jedes Organ — hat innerhalb des übrigen Zellstaates bestimmte Funktionen zu erfüllen und besitzt in dieser Beziehung eine gewisse Selbständigkeit. Gewiß bestehen innerhalb der Zellen eines Organes ebenfalls wieder Wechselbeziehungen. Manche Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß morphologisch scheinbar einheitlichen Organen nicht ohne weiteres eine funktionelle Einheit entspricht.

Die Selbständigkeit eines jeden Organes ist nur eine relative. Wie schon wiederholt erwähnt, stehen alle Zellen in regem, gegenseitigem Austausch. Für diese Annahme haben wir Beweise genug, dagegen fehlt uns bis jetzt ein klarer Einblick in die Bedeutung dieser gegenseitigen Abhängigkeit. Vollständig selbstständig und ganz auf sich angewiesen ist vielleicht nur das einzellige Lebewesen. Es vollzieht alle zum Leben nötigen Prozesse unabhängig von anderen Zellen, wenn nicht, was auch möglich ist, dem gemeinsamen Vorkommen mancher dieser einfachen Lebewesen die Bedeutung einer Symbiose zukommt. Diese ist, wie schon betont, genau so zu bewerten, wie die Wechselbeziehung der Zellen der höher organisierten Wesen der Pflanzen- und Tierwelt untereinander. Daß auch in den Pflanzen die Zellen in reger Wechselbeziehung stehen, ist nicht zu bezweifeln.

Ohne Zweifel sind auch in den aus Zellstaaten aufgebauten Organismen zahlreiche Zellarten vorhanden, die, ohne mit anderen Zellen im Austausch zu stehen, leben können, gerade so, wie das einzelne Individuum sich von seiner Sippe isolieren kann und doch eine gewisse Zeit fortlebt. Wie aber erst durch das wohlgeordnete Zusammenarbeiten vieler die Existenzbedingungen für ein Volk und einen Staat geschaffen werden, so erhält jede Zellart erst im Zusammenwirken mit all den anderen Zellen im Organismus seine volle Bedeutung. Erst dann kann sie ihre Fähigkeiten voll entfalten. Ja, in vielen Einzelfunktionen ist eine so

weitgehende Arbeitsteilung eingetreten, daß ein großer Teil der Zellen vollständig von den Funktionen anderer Zellen abhängig ist. Ein Versagen dieser Zellen führt, wie schon oben betont, zum Siechtum und schließlich zum Tode vieler anderer. Hier liegt noch ein weites Feld der Forschung vor uns. Das „Warum" und „Wie" nimmt hier kein Ende.

Die Möglichkeit, einzelne Körperzellen und Gewebsstücke in Blutplasma außerhalb des Organismus zu züchten und längere Zeit am Leben zu erhalten, eröffnet vielen Fragestellungen die Aussicht auf Beantwortung auf experimentellem Wege. Es wird sich zeigen, weshalb manche Zellen ihre normalen Funktionen einbüßen, wenn das Sekret bestimmter Organe ausbleibt. Die Zahl der Möglichkeiten ist fast unerschöpflich. Es können beispielsweise manche Stoffe, wie z. B. Traubenzucker von den Zellen erst dann zu den Endprodukten — Kohlensäure und Wasser — abgebaut werden, nachdem sie in bestimmter Weise vorbereitet worden sind. Es setzt ein stufenweiser Abbau ein. Die Zelle besitzt wohl das Werkzeug, um das vorhandene Substrat zu verändern, es ist jedoch an und für sich noch unfertig. Ein zweites Agens muß es erst funktionstüchtig machen — wie etwa ein Hammer ohne Stiel oder eine Schraube ohne Schraubenzieher erst beim Vorhandensein der fehlenden Materialien verwendbar ist. Dieses Agens wird vielleicht von Zellen anderer Organe ausgesandt.

Es ist wohl möglich, daß wir zurzeit, allzu sehr in Vorstellungen der Strukturchemie gefangen, die Prozesse in der Zelle zu einseitig betrachten und zu wenig an den physikalischen Zustand der Zelle denken. Wir wissen, daß manche Reaktionen in ihrem Verlauf vollständig von den vorhandenen Bedingungen. abhängig sind. Es genügt ein Wechsel der Reaktion des Mediums, um z. B. die Wirkung eines Fermentes zu vernichten. Der Zusatz einer Spur eines Elektrolyten beschleunigt unter Umständen eine bestimmte Reaktion, ja Veränderungen der Bedingungen können sogar Reaktionen vollständig verschieben und zu ganz anderen Endprodukten führen. Die Prozesse im Zellinneren stehen sicher in viel weitgehenderem Maße, als im allgemeinen angenommen wird, unter dem Einfluß des physikalischen Zustandes der Zelle. Sicher spielen die kolloiden Stoffe und die Elektrolyte — die Ionen — und vielleicht auch die übrigen gelösten Stoffe in ihren Wechselbeziehungen eine wichtige Rolle. Hier stehen wir Regulationen gegenüber, die wir zurzeit gar nicht übersehen können. Sollte nicht gerade in dieser Richtung das Zusammenspiel der verschiedenen Körperzellen von grundlegender Bedeutung sein? Mancher Prozeß, der in Erscheinung tritt und wegen seiner leichten Feststellbarkeit sich uns in erster Linie aufdrängt, ist vielleicht nur sekundärer Art. Die Ursache — das Primäre — entgeht uns, weil wir zurzeit teils die Fragen nicht richtig zu stellen wissen, teils nicht über Methoden verfügen, um ihnen experimentell nachzugehen.

Vor allen Dingen manifestiert sich bei allen biologischen Problemen unsere völlige Abhängigkeit von der Gedankenwelt und den Methoden der exakten Naturwissenschaften. Wir tragen all das dort Errungene in die Probleme der Biologie hinein. Jahrzehntelang sind dann bestimmte Vorstellungen herrschend. Sie treten zurück, sowie ein neuer Impuls, ein neuer Fortschritt auf dem Gebiete der Physik und Chemie wieder zahlreiche Arbeiter auf neue Bahnen lenkt. Es wird gebohrt und gearbeitet, bis ein neuer Stollen in den Berg von Rätseln, die uns jede Zelle bietet, getrieben ist. Gar oft endet er blind, hat aber doch auf seinem Wege diesen oder jenen interessanten Befund ergeben. Manchmal ist die Pionierarbeit jedoch von Erfolg gekrönt. Eine wichtige Etappe ist zurückgelegt, ein weiter Ausblick gewonnen. Noch liegt jedoch das ersehnte Ziel — der lückenlose Einblick in die Stoffwechselvorgänge der Zelle — in weiter Ferne. Doch gibt das Erreichte einen Anhaltspunkt dafür, daß wir auf dem richtigen Wege sind. Der vorsichtige Wanderer wird nichts unbeachtet lassen. Die anscheinend unbedeutendste Beobachtung kann die Forschungsrichtung für ganz neue Probleme abgeben.

Beim Studium der Zellfunktionen dürfen wir vor allen Dingen nie außer acht lassen, daß kein einziger Stoff für die Zelle bedeutungslos ist. Es wäre ganz verkehrt, wollte man irgendeinen Stoff — z. B. das Eiweiß — als den „lebenswichtigsten" betrachten. Ein

einziges Ion kann im einzelnen Falle über Leben und Tod der Zelle entscheiden. Ein Konglomerat von Molekülen kann sich zu einem gewaltigen Komplex — einem Kolloid — vereinigen und mit seinen Eigenschaften die ganze Zellfunktion beherrschen. Struktur und Konfiguration der einzelnen Verbindungen, der einzelnen Bausteine der Zellen sind von größter Bedeutung für ihre Eigenart. Dazu kommt dann, zum Teil durch diese bedingt, die Struktur und Konfiguration im physikalischen Sinne. Eine Trennung der chemischen und physikalischen Eigenschaften der Zellbausteine ist unmöglich. Sie alle zusammen geben die Lebensbedingungen für die Zelle ab. Sie prägen ihre Eigenart.

Stoffe, die für eine bestimmte Zellart ein indifferentes Produkt darstellen, können für eine andere schädlich sein. Jede Zelle bildet eigenartige Sekretstoffe. Bis zu ihrer Bildung werden mannigfache Zwischenstufen durchlaufen. Vollzieht sich der ganze Umbau innerhalb der Zelle selbst bis zu plasmaeigenen Stoffen, dann werden etwa auftretende, für andere Zellen nicht gleichgültige Zwischenprodukte im Organismus keine störende Wirkung entfalten können. Werden jedoch solche, nicht genügend umgebaute Stoffe in den allgemeinen Kreislauf entlassen, dann haben wir Störungen aller Art zu befürchten. Ein solcher Zustand wird z. B. dann auftreten, wenn bestimmte Zellen einen angefangenen Umbau nicht vollenden können, weil das Agens — das Ferment

— fehlt, um ihn durchzuführen. So kann das Versagen eines Organes in der mannigfaltigsten Weise zu Störungen aller Art führen. Ist erst einmal eine Regulation durchbrochen, dann zieht eine Störung lawinenartig eine andere nach sich. Der Organismus wehrt sich zwar. Er schafft Kompensationen und sucht sich den neuen Verhältnissen anzupassen. Das gelingt ihm oft auch in ganz wunderbarer Weise, und für lange Zeit hinaus ist der Schaden repariert. Die Pathologie liefert uns täglich Beispiele dieser Art. Das Studium der Zellfunktionen unter veränderten Bedingungen ist eines der reizvollsten, das wir kennen. Die experimentelle Pathologie ist ein Gebiet, das ohne Zweifel für die ganze Physiologie von noch ganz ungeahnter Bedeutung werden wird.

So führen denn alle Beobachtungen über den Bau und den Stoffwechsel der einzelnen Körperzellen in überzeugender, eindeutiger Weise zu der Annahme, daß innerhalb eines bestimmten Organismus ein großer Zellstaat in harmonischer Weise zusammenarbeitet. Die volle Harmonie in diesen Beziehungen wird, es sei dies noch einmal betont, dadurch gewährleistet, daß einerseits die Zellen des Darmes und der Leber nichts in den Kreislauf gelangen lassen, was nicht seiner Eigenart vollständig beraubt ist, und andererseits alle Körperzellen nur Stoffe an die Blutbahn abgeben, die so weit abgebaut sind, daß der zelleigene Typus zerstört ist. Es kreist somit Blut, das

stets die gleichen Stoffwechselprodukte und dieselben Substanzen aufweist. Wir können von diesem Gesichtspunkte aus die Zusammensetzung des Blutes als konstant betrachten. Wahrscheinlich hat die Lymphe, die gewissermaßen zwischen die Körperzellen und das Blut eingeschaltet ist, die Aufgabe, das Blut vor einem Zuviel an den einzelnen Stoffwechselprodukten zu bewahren. Vielleicht wird auch manches Produkt, das noch ungenügend abgebaut ist, in den Lymphdrüsen oder in der Lymphe selbst vollständig zerlegt. Wir hätten in diesem Sinne das gesamte Lymphsystem, wie schon eingangs betont, als eine wichtige Kontrollstation aufzufassen. Die Lymphe mit ihren Zellen und speziell den Lymphdrüsen wacht darüber, daß nicht plasmafremdes Material in das Blut hereingelangt.

Von den gegebenen Gesichtspunkten aus ergeben sich Ausblicke auf die Bedeutung einer Invasion von Organismen aller Art für den tierischen Organismus. Die Abgeschlossenheit des gesamten Organismus ist sofort gestört, sobald sich innerhalb des körpereigenen Zellstaates an irgendeiner Stelle fremdartige Zellen ansiedeln. In diesem Momente sind in die übrigen, harmonisch aufeinander eingestellten Gewebszellen Zellarten eingeschaltet, die eine vollständig fremdartige Organisation besitzen. Diese fremden Zellen haben entsprechend ihrer ganzen Struktur und Konfiguration einen eigenartigen Stoffwechsel. Sie führen diesen unentwegt im neuen Or-

ganismus fort. Sie geben mannigfaltige Stoffwechselendprodukte an das Blut ab. Ferner zerfallen da und dort Zellen, und es gelangen Bestandteile in das Blut hinein, die sowohl art- als natürlich auch vollständig plasma- und zellfremd sind. Die gesamte Regulation des Stoffwechsels ist auf das schwerste geschädigt. Wohl wachen die Zellen der Darmwand nach wie vor darüber, daß von dieser Stelle aus nichts Fremdartiges in den Organismus einbricht. Auch sind die einzelnen Körperzellen immer noch bemüht, an das Blut nur Stoffe abzugeben, die nicht mehr zelleigen sind. Die gesamte Organisation in der Zusammenarbeit der verschiedenartigen Körperzellen ist jedoch dadurch gestört, daß beständig fremdartige Stoffe von diesen Eindringlingen abgegeben werden. Genau dieselben Verhältnisse haben wir vor uns, wenn aus irgendeinem Grunde Körperzellen ihre Struktur verändern und einen Stoffwechsel sich zu eigen machen, der den übrigen Körperzellen vollständig fremd ist. Entwickeln sich z. B. Krebszellen oder Sarkomzellen, dann haben wir Zellen vor uns, die sich dem gesamten übrigen Zellstaate nicht mehr bei- oder unterordnen. Diese Zellen haben offenbar eine gewisse Selbständigkeit erlangt. Sie unterhalten keine direkten Beziehungen mit den verschiedenartigen Körperzellen. Sie sind gewissermaßen außerhalb des Verbandes der Zellen eines bestimmten Organes getreten. Auch hier haben wir offenbar Sekretstoffe vor uns, Stoffwechselprodukte, die für das Blutplasma fremd sind. Ferner können

wir uns vorstellen, daß auch hier Zellen zerfallen und Produkte in das Blut übergehen, die vollständig plasmafremd wirken.

Diese Vorstellungen ergeben die Möglichkeit, die Wirkung von fremdartigen Organismen aller Art und speziell von Mikroorganismen innerhalb des Organismus, und die Beziehungen dieser Zellen zu den übrigen Körperzellen von allgemein physiologischen Gesichtspunkten aus zu betrachten. Es schien uns wohl der Mühe wert, derartigen Gedankengängen nachzugehen, und den Versuch zu wagen, durch direkte Versuche und Beobachtungen engere Beziehungen zwischen den beiden Forschungsgebieten Physiologie und Immunitätslehre zu knüpfen.

Wir legten uns zunächst die Frage vor: Welche Maßregeln ergreift der tierische Organismus, wenn in seinen Körper und speziell in sein Blut hinein Stoffe gelangen, die art- oder auch nur blut- resp. plasmafremd sind? Ist ihm die Möglichkeit versagt, sich gegen derartige Stoffe zu wehren, oder aber haben die Körperzellen auch jenseits des Darmkanals noch die Fähigkeit bewahrt, zusammengesetzte Stoffe, die dem Organismus fremd sind, durch weitgehenden Abbau in indifferente Bruchstücke zu zerlegen, die dann die Zellen zum Aufbau neuen Materials oder als Energiequelle benutzen können?

Um dieses Problem in einwandfreier Weise lösen zu können, waren Voruntersuchungen auf breitester Basis notwendig. Zunächst mußte festgestellt werden, in welcher Art und Weise die einzelnen Körperzellen die ihnen mit dem Blut normalerweise zugeführten Nahrungsstoffe verwenden. Baut die einzelne Körperzelle die zusammengesetzten Nahrungsstoffe direkt zu den Stoffwechselendprodukten ab, oder erfolgt zunächst stets eine Spaltung in einfachere Bruchstücke, die dann stufenweise weiter zerlegt werden, bis schließlich der ganze Energievorrat, soweit der Organismus ihn in Freiheit setzen kann, der Zelle zur Verfügung gestellt ist, und die letzten Abbaustufen in Erscheinung treten? Alle bis jetzt nach dieser Richtung ausgeführten Untersuchungen führen, wie eingangs betont, zu der Vorstellung, daß jede einzelne Körperzelle im allgemeinen mit wenigen Ausnahmen über dieselben oder doch ähnliche Hauptfermente verfügt, wie sie von den Zellen der Verdauungsdrüsen in den Darmkanal hinein abgegeben werden. Die Fermente brauchen nicht in allen Einzelheiten identisch zu sein. Es wäre möglich, daß die von den Drüsen des Darmkanals abgegebenen Fermente in ihrer Art mannigfaltiger sind, weil ja mit der Nahrung von außen her ein viel heterogeneres Gemisch von einzelnen Produkten zugeführt wird, als wir es in den bereits umgewandelten, in der Blut- und Lymphbahn kreisenden Nahrungsstoffen der Körperzellen vor uns haben. Es ist auch möglich, daß Unterschiede in der Art des Abbaus und

damit in den entstehenden Spaltprodukten sich finden. Festgestellt ist, daß die Körperzellen imstande sind, Fette hydrolytisch in Alkohol und Fettsäuren zu spalten. Ferner können sie kompliziert gebaute Kohlehydrate, speziell das Glykogen, über Dextrine zur Maltose abbauen. Die gebildete Maltose wird von dem Ferment Maltase in zwei Moleküle Traubenzucker zerlegt. Ebenso wissen wir, daß in den verschiedenartigsten Körperzellen Fermente vorhanden sind, die Eiweiß in Peptone spalten. Diese werden weiter zu einfacheren Bruchstücken abgebaut. Schließlich bleiben Aminosäuren übrig, die dann einem weiteren Abbau unterliegen.

Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß die Körperzellen imstande sind, säureamidartig verkettete Aminosäuren, sog. Polypeptide, in ihre Bausteine zu zerlegen. Diese Fermente sind peptolytische genannt worden. Ihr Nachweis glückte im Tier- und Pflanzenreich in den verschiedenartigsten Zellarten. Bei den Pflanzen sind sie nicht immer in aktivem Zustand vorhanden. Sie treten z. B. in Samen erst in Erscheinung, wenn diese keimen. Ebenso werden sie, wie Iwanow in meinem Institute zeigen konnte, vermißt, wenn die Pflanzen zur Winterszeit ruhen. Beim Fötus sind sie schon recht frühzeitig nachweisbar. Sie konnten z. B. beim Hühnchen schon am 7. Tage der Entwicklung festgestellt werden. Bei Schweineembryonen traten aktive peptolytische Fermente etwa am 40. Tage auf.

Der Nachweis der peptolytischen Fermente läßt sich auf verschiedenem Wege führen. Einmal kann man nach dem Vorgehen von Eduard Buchner die Zellen bestimmter Gewebe oder auch einzelne Zellen durch Zerreiben mit Quarzsand vollständig zerstören und bewirken, daß der Zellinhalt ausfließt. Dann wird das Gemisch mit Kieselguhr vermischt. Diese nimmt aus den Zelltrümmern gierig Flüssigkeit auf. Es entsteht eine leicht knetbare, plastische Masse. Jetzt wird aus dieser der aufgenommene Saft unter hohem Druck — bis zu 300 Atmosphären — ausgepreßt und durch eine Tonkerze filtriert. Man erhält einen klaren Saft, der vielerlei Bestandteile der Zellen enthält, dem jedoch deren ursprüngliches Gefüge natürlich ganz fehlt. In einem solchen Preßsafte kann man allerlei Fermentwirkungen nachweisen und zeigen, daß mancher Prozeß qualitativ genau in der gleichen Richtung abläuft, wie wenn die Zelle noch als Ganzes erhalten wäre. Dagegen fehlt der Hauptlebensprozeß, die Oxydation zu Kohlensäure und Wasser. Schon geringfügige Verletzungen der Zelle genügen, um diesen wichtigen Prozeß aufzuheben. Es sind im Preßsafte in gewissem Sinne nur noch die vorbereitenden Funktionen erhalten, alles Prozesse, die wir auf Fermente zurückzuführen gewohnt sind. Gibt man zu einem solchen Preßsafte ein Pepton, das sehr schwer lösliche Aminosäuren, wie z. B. Tyrosin oder Cystin enthält, oder eine Peptonart, an deren Aufbau eine Aminosäure beteiligt ist, die im Momente ihrer

Abspaltung sich mit Hilfe einer Farbreaktion leicht erkennen läßt[1]), dann kann man mühelos verfolgen, ob er ein das zugesetzte Pepton spaltendes Ferment enthält. Das Ausfallen der betreffenden Aminosäuren oder das Auftreten der Farbreaktion verkündet, daß das spaltende Agens zugegen ist.

Noch eindeutigere Verhältnisse erhält man, wenn man Verbindungen von bekannter Struktur, z. B. Polypeptide, an deren Aufbau die genannten Aminosäuren beteiligt sind, zu diesen Untersuchungen wählt. Oder man verfolgt die Spaltung im Polarisationsrohr. Man mischt eine bestimmte Menge des Preßsaftes mit einer abgemessenen Lösung eines optisch aktiven Polypeptides von bekanntem Gehalte, füllt das Gemisch in ein Polarisationsrohr ein und bestimmt nun rasch das Drehungsvermögen der Lösung. Stellt man dann von Zeit zu Zeit die Drehung wieder fest, dann erhält man einen Einblick in die Art des Abbaus. An Stelle von optisch-aktiven Polypeptiden können wir auch Razemkörper wählen. Sie sind optisch inaktiv, weil sie aus zwei Hälften von gleich stark in entgegengesetzter Richtung drehenden Komponenten bestehen. Die peptolytischen Fermente zerlegen im allgemeinen nur solche Polypeptide, die aus den in der Natur vorkommenden optisch-aktiven Aminosäuren aufgebaut sind. Haben wir ein razemisches Polypeptid, dessen eine Hälfte

[1]) Dies ist z. B. beim Tryptophan der Fall.

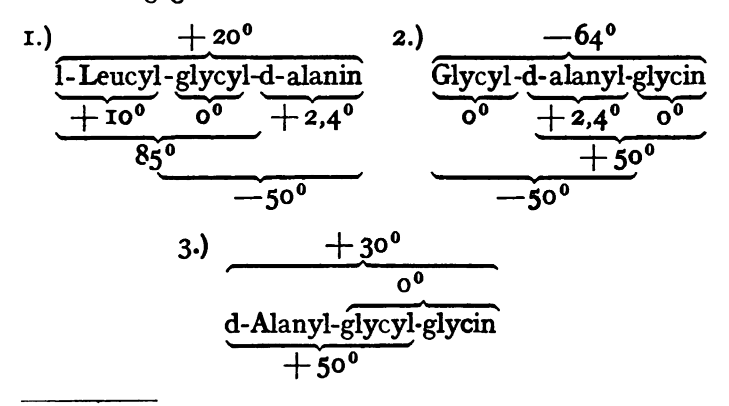
diese Bedingung erfüllt, dann wird dieser Teil in seine Komponenten zerlegt, und es bleibt diejenige Hälfte des Razemkörpers übrig, die aus Aminosäuren besteht, die sich in der Natur nicht finden. Wir erkennen diese asymmetrische Spaltung daran, daß das ursprünglich optisch-inaktive Gemisch optisch aktiv wird.

Ein Beispiel möge diese Verhältnisse klarlegen. In der Natur kommen die Aminosäuren l-Leucin und d-Alanin vor, während d-Leucin und l-Alanin noch nie unter den Abbauprodukten der Proteine gefunden worden sind. Lassen wir peptolytische Fermente auf den Razemkörper d-Alanyl—l-leucin + l-Alanyl—d-leucin einwirken, dann erhalten wir die Aminosäuren l-Leucin und d-Alanin, und es bleibt die Verbindung l-Alanyl—d-leucin übrig. Diese ist optisch aktiv.

Besonders interessante Resultate werden erhalten, wenn optisch-aktive Polypeptide zur Untersuchung gewählt werden, an deren Aufbau mehrere Aminosäuren beteiligt sind. Da bei diesen Körpern das Drehungsvermögen jeder einzelnen möglichen Abbaustufe genau bekannt ist, so läßt sich in exaktester und eindeutigster Weise erkennen, an welcher Stelle das peptolytische Ferment bestimmter Gewebe den Angriff auf das verwendete Substrat eröffnet. Wir haben somit ein Mittel an der Hand, um Fermente verschiedener Herkunft zu vergleichen, und damit ist die Möglichkeit gegeben, in feinster Weise spezifisch wirkende peptolytische Fermente zu erkennen. Der wei-

tere Ausbau dieses Forschungsgebietes unter Verwendung möglichst mannigfaltiger Substrate aus allen Klassen von Stoffen ist berufen, die Frage nach der Eigenart bestimmter Zellarten in mancher Hinsicht zu beantworten. Man wird in Zukunft imstande sein, bestimmte Zellen an der Art, wie sie Substrate, über deren Aufbau wir selbstverständlich genau orientiert sein müssen, abbauen, zu erkennen.

Ein Beispiel möge diese Art des Studiums der Zellfermente klar machen.[1]) Die folgende Übersicht gibt Auskunft über das Drehungsvermögen von drei aus drei Aminosäuren bestehenden Polypeptiden. Gleichzeitig ist das optische Verhalten der einzelnen Spaltstücke angegeben.



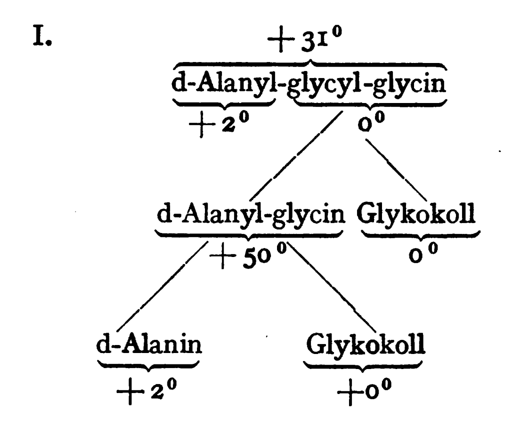
---

[1]) Es liegt hier ein gewaltiges Arbeitsgebiet, das reiche Früchte für die verschiedensten Probleme der Erforschung der Chemie des Eiweißes, der Immunitätsforschung, der Bakteriologie usw. verspricht, einzig und allein deshalb brach, weil das Geld fehlt, um ein kleines Heer ausgezeichneter, junger Chemiker zu besolden.

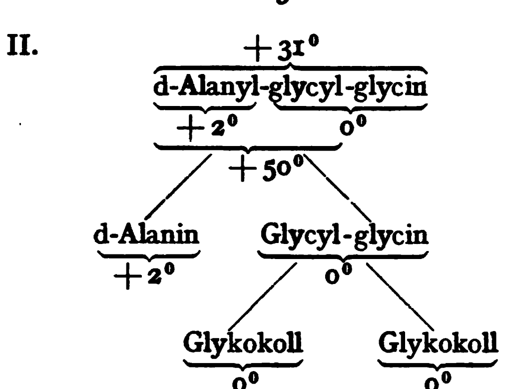
Die Erklärung des Beispiels 3 erläutert auch die anderen. Das Tripeptid d-Alanyl-glycyl-glycin dreht $+30^0$. Würde von einem Ferment zuerst Glycin (= Glykokoll) abgespalten, dann entstünde das Dipeptid d-Alanyl-glycin (vgl. S. 48, I). Das Drehungsvermögen der Lösung müßte nach rechts ansteigen, weil d-Alanyl-glycin stärker nach rechts dreht als das Ausgangsmaterial. Würde dagegen zuerst d-Alanin frei, dann müßte das Drehungsvermögen rasch auf 0^0 sinken, denn das entstehende Dipeptid Glycyl-glycin ist optisch inaktiv (vgl. II, S. 48).

Endlich können wir, um peptolytischen Fermenten in Geweben nachzuspüren, Peptone und Polypeptide, die schwer lösliche Aminosäuren enthalten, in Gewebe einspritzen und an Ort und Stelle beobachten, ob es zur Abscheidung von Aminosäuren kommt.

I.



II.



Bei all diesen Versuchen ist die Mitwirkung von Mikroorganismen peinlichst ausgeschaltet worden. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß den Gewebszellen diese Fermente selbst zukommen. Das gleiche gilt für die auf Fette, Kohlehydrate, Nukleoproteide, Nukleinsäuren, Phosphatide usw. eingestellten Fermente. Alles deutet darauf hin, daß die Zelle über Agentien verfügt, die ihr gestatten, all die kompliziert gebauten Stoffe, die ihr zugeführt werden und die sie zum Teil selbst aufbaut, bis zu den einfachsten Bausteinen zu spalten. Für diese Annahme spricht außer dem direkten Nachweis der Fermente vor allem auch die Beobachtung, daß im Zellstoffwechsel alle jene Bausteine vorübergehend anzutreffen sind, aus denen sich die kompliziert gebauten Nahrungsstoffe und Zellbestandteile aufbauen.

Es unterliegt heutzutage keinem Zweifel mehr, daß ein gewichtiger Teil der Zellstoffwechselprozesse durch Fermente herbeige-

führt wird. Ganz allgemein werden durch Hydrolyse kompliziert gebaute Stoffe von Stufe zu Stufe abgebaut, bis die einfachsten Bausteine gebildet sind. Sind diese einmal entstanden, dann geht der weitere Abbau wieder stufenweise über mannigfaltige Zwischenprodukte entweder zu den Stoffwechselendprodukten, oder aber die gebildeten Spaltprodukte bilden das Ausgangsmaterial zu neuen Synthesen. Es werden von diesen Produkten aus die mannigfachsten Brücken von einer Gruppe von Stoffen zu einer ganz anderen geschlagen.

Es ist somit bewiesen, daß in gewissem Sinne jede einzelne Körperzelle verdauen kann. Es gilt dies namentlich auch von den weißen und roten Blutkörperchen, ja selbst die Blutplättchen sind imstande, hydrolytische Spaltungen durchzuführen. Dem Blutplasma kommt bei dem größten Teil der Tiere und auch beim Menschen eine spaltende Wirkung von Eiweißstoffen, Peptonen und Polypeptiden nicht zu, wenigstens nicht in mit den jetzigen Methoden nachweisbarem Umfange. Auch das Vermögen, Fette zu spalten, scheint oft zu fehlen. Dagegen wird vielfach behauptet, daß dem Blute stets eine diastatische, d. h. komplizierte Kohlehydrate spaltende Wirkung zukommt. Unter normalen Verhältnissen ist offenbar das Blutplasma im allgemeinen nicht auf eine Zerlegung zusammengesetzter Verbindungen eingerichtet. Nur beim Meerschweinchen liegen unzweifelhaft besondere Verhält-

nisse vor, indem das Blutplasma hier andere Eigenschaften zeigt, und zum Teil unter normalen Verhältnissen auch solche Polypeptide spaltet, die vom Blutplasma anderer Tiere gar nicht angegriffen werden. Worauf diese Besonderheit des Verhaltens des Plasmas beim Meerschweinchen beruht, können wir zurzeit nicht sagen. Daß das Blutplasma im allgemeinen eine verdauende Kraft nicht besitzt, ist offenbar so aufzufassen, daß unter normalen Verhältnissen eben nie Stoffe ins Blut hineingelangen, die plasmafremd sind und eines raschen Abbaus bedürfen.

Nachdem diese Beobachtungen gemacht waren, konnte die Frage in Angriff genommen werden, ob das Blutplasma neue Eigenschaften zeigt, wenn dem Organismus plasmafremde und zunächst körperfremde Substanzen mit Umgehung des Darmkanals zugeführt werden. Die Versuchsanordnung war die folgende.

Es wird zunächst der Gehalt des Blutplasmas resp. -serums eines Tieres an proteolytischen und peptolytischen Fermenten unter normalen Verhältnissen, d. h. bei normaler Ernährung festgestellt. Die Vornahme dieser Prüfung gestaltet sich, wie folgt. Es werden dem Versuchstiere, z. B. einem Hunde, aus der Vena jugularis externa oder einer Beinvene etwa 10 ccm Blut entnommen. Man läßt dieses entweder spontan gerinnen und gewinnt Serum, oder man gibt in das Röhrchen, in dem man das Blut auffangen will, 0,1 g Ammonoxalat. Dadurch wird die Gerinnung des Blutes ver-

hindert. Beim Zentrifugieren setzen sich dann die Formelemente ab. Es läßt sich dann das klare Plasma leicht mit der Pipette abheben. In beiden Fällen prüft man — Serum und Plasma — auf die Abwesenheit von Blutfarbstoff. Ist solcher vorhanden, dann sind rote Blutkörperchen zerfallen. Damit ist auch festgestellt, daß die diesen zugehörenden Fermente in die Blutflüssigkeit übergetreten sind. Nur absolut hämoglobinfreies Serum und Plasma darf deshalb zu diesen Versuchen benutzt werden. Man fügt zu einer abgemessenen Menge Serum resp. Plasma eine bestimmte Anzahl Kubikzentimeter einer Eiweiß-, Pepton- oder Polypeptidlösung von bekanntem Gehalte an Substrat, füllt die Mischung in ein Polarisationsrohr ein und bestimmt rasch das Drehungsvermögen mittels eines guten Polarisationsapparates. Das Rohr wird dann in einen Brutschrank gebracht und von Zeit zu Zeit das Drehungsvermögen wieder festgestellt. Um Täuschungen zu entgehen, wird gleichzeitig ein Polarisationsrohr mit den entsprechenden Mengen Plasma resp. Serum + physiologischer Kochsalzlösung — die der Substratlösung entsprechende Menge — gefüllt und unter den gleichen Bedingungen das Drehungsvermögen des Gemisches im Polarisationsapparat beobachtet, und endlich wird auch eine Probe mit der Substratlösung allein angesetzt. Ferner ist es zweckmäßig, dem Gemisch eine abgemessene Menge eines Phosphatgemisches zuzugeben, damit die Fermentwirkung nicht durch Änderungen der Reaktion des Ge-

menges beeinflußt wird. Damit das Rohr sich während der Beobachtung nicht abkühlt, wird sein Mantel mit Wasser von 37° gefüllt, oder man verwendet einen am Polarisationsapparat angebrachten Brutschrank (vgl. weiter unten die Technik der optischen Methode). Bei diesen Versuchen konnte nie eine Spaltung von Proteinen oder Peptonen festgestellt werden, sofern das Blut von gesunden, normal ernährten Tieren stammte.

Jetzt werden dem gleichen Versuchstier, d. h. dem Tier, dessen Plasma resp. Serum man untersucht hat, bestimmte Stoffe direkt in den Organismus eingeführt, d. h. es wird die abbauende Wirkung der Fermente des Darmkanals künstlich umgangen. Entweder werden die Substanzen unter die Haut gespritzt, oder in die Bauchhöhle, oder aber direkt in die Blutbahn hineingebracht. Nach einiger Zeit wird dann Blut entnommen und mit dem Serum resp. Plasma genau so verfahren, wie es oben geschildert wurde.

Die ersten Versuche wurden mit Hunden und Kaninchen angestellt. Es wurde diesen Tieren Eiereiweiß oder Pferdeblutserum parenteral, d. h. mit Umgehung des Darmkanals zugeführt, und dann geprüft, ab das Plasma der behandelten Tiere bestimmte Polypeptide spaltete resp. rascher spaltete, als das Plasma desselben Tieres vor der Injektion des plasmafremden Materiales. Schon die ersten Versuche ergaben einen positiven Befund. Es zeigte sich, daß der Gehalt des Blutes an peptolytischen Fermenten ein größerer war. Bei einer weiteren

Untersuchung wurde Seidenpepton gespritzt. Es ergab sich, daß das Serum normaler Kaninchen Seidenpepton gar nicht abbaute, d. h. es blieb das Drehungsvermögen des Gemisches von Plasma plus Seidenpeptonlösung konstant. Wurde jedoch Serum von solchen Tieren, denen dieses Pepton eingespritzt worden war, mit Seidenpepton zusammengebracht, und dann im Polarisationsrohr rasch die Drehung abgelesen, dann ergab sich, daß die so bestimmte Anfangsdrehung im Laufe der Zeit sich änderte.

Es folgten dann Versuche mit Gliadin, Pepton aus Gelatine, aus Edestin und aus Kasein. Ferner wurden Edestin und Kasein selbst gespritzt. Das Resultat war in allen Fällen dasselbe. Stets ließ sich nach der Zufuhr plasmafremden Materiales im Plasma resp. Serum des behandelten Tieres die Eigenschaft nachweisen, Stoffe, die den Proteinen zugehören, speziell Proteine selbst und deren Peptone, abzubauen. Eine spezifische Wirkung der zugeführten Substrate ließ sich nur insofern erkennen, als nach der Einspritzung von Proteinen und Peptonen Fermente im Plasma nachweisbar waren, die Abkömmlinge dieser Gruppe abbauten, jedoch nicht z. B. Fette und Kohlehydrate. Umgekehrt konnte nach Einspritzung von Fetten, von Kohlehydraten und auch von Aminosäuren keine Spaltung von Proteinen nachgewiesen werden. Dagegen wurde nach Einspritzung eines bestimmten Proteins oder eines bestimmten Peptongemisches aus einem bestimmten Protein nicht nur das gespritzte Material vom

Plasma abgebaut, sondern die Spaltung betraf die ganze Gruppe der Proteine und der nächsten Abbaustufen.

Daß es sich tatsächlich um die Anwesenheit von Fermenten handelt, konnte auf zwei Wegen bestätigt werden. Einmal wurde die Spaltung einer bestimmten Peptonlösung durch das Plasma vorbehandelter Tiere mit der Einwirkung von Hefepreßsaft auf dasselbe Pepton verglichen. Es konnte gezeigt werden, daß der Abbau in beiden Fällen ein sehr ähnlicher war, d. h. die Anfangsdrehung änderte sich im gleichen Sinne, gleichgültig, ob Plasma von vorbehandelten Tieren benutzt wurde, oder aber aktiver Hefepreßsaft.

Besonders eindeutig bewies der folgende Versuch, daß in der Tat Plasma vom vorbehandelten Tiere Proteine abbaut. Es wurde solches mit Gelatine, resp. mit Eiereiweiß zusammengebracht und das Gemisch in einen Dialysierschlauch gefüllt. Nach kurzer Zeit konnten in der Außenflüssigkeit — gewählt wurde destilliertes Wasser — mit Hilfe der Biuretreaktion Peptone nachgewiesen werden. Wurde Plasma von normalen Tieren mit Eiweißkörpern in einen Dialysierschlauch gefüllt, dann waren selbst nach vielen Tagen in der Außenflüssigkeit keine die Biuretreaktion gebenden Körper nachweisbar. Schließlich ist neuerdings noch festgestellt worden, daß beim Zusammenbringen von Plasma resp. Serum vorbehandelter Tiere mit Eiweiß der Stickstoffgehalt der Außenflüssigkeit in bedeutend höherem Maße ansteigt, als wenn Plasma

von normalen Tieren und Eiweiß zusammengebracht werden. Im letzteren Falle ist die Zunahme des Stickstoffgehaltes der Außenflüssigkeit keine größere, als wenn die entsprechende Menge Plasma allein, d. h. ohne Zusatz von Eiweiß in den Dialysierschlauch hineingebracht wird. Selbstverständlich muß bei diesem Versuche das Eiweiß vorher durch Dialyse resp. durch Auskochen von stickstoffhaltigen, kristalloiden Beimengungen befreit werden.

Wurde das Plasma vorbehandelter Tiere, das, wie spezielle Versuche ergeben haben, aktiv war, d. h. Proteine und Peptone spaltete, kurze Zeit auf 60° erwärmt, dann wurde es inaktiviert, d. h. es ließ sich keine spaltende Wirkung mehr nachweisen.

Die erwähnten Befunde sind durch sehr viele Versuche immer und immer wieder bestätigt worden. In allen Fällen wurden selbstverständlich auch bei den Versuchen mit dem Plasma resp. Serum vorbehandelter Tiere Kontrollversuche einerseits mit Peptonlösung allein, andererseits mit dem Plasma allein ausgeführt. Ferner wurde immer wieder durch Erwärmen auf 60° inaktiviert, um ja jeder Täuschung vorzubeugen. Die Dialysierversuche endlich zeigten, daß die mit Hilfe der sog. optischen Methode gemachten Beobachtungen vollständig richtig gedeutet worden waren. Erwähnt sei noch, daß auch jodierte Eiweißkörper gespritzt worden sind. Es ließ sich keine spaltende Wirkung des Blutplasmas hervorrufen. Aus anderen Untersuchungen wissen wir, daß jodierte Eiweißkörper schwer

oder gar nicht abgebaut werden. Wahrscheinlich sind sie dem Körper so fremdartig, daß der Organismus mit Hilfe seiner Werkzeuge, seinen Fermenten, keinen Angriffspunkt findet, um den Abbau in die Wege zu leiten.

Einige Beispiele, die in Kurvenform die von Zeit zu Zeit beobachtete Zerlegung des Gemisches von Plasma resp. Serum + Substrat (Eiweiß resp. Pepton) wiedergeben, mögen das oben Erläuterte belegen:

1. Ein Hund, dessen Serum keine Peptone spaltete, erhielt am 25. und 29. November und am 4. Dezem-

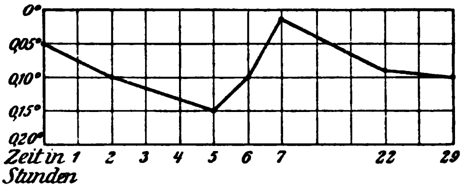


Fig. 1.

ber 0,5 g Kasein subkutan. Das zu dem folgenden Versuche verwendete Blut war am 6. Dezember entnommen worden. Das Polarisationsrohr wurde mit einem Gemisch von 0,5 ccm Serum, 0,5 ccm Seidenpeptonlösung (10 prozentige) und 7 ccm physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Vergl. Fig. 1, S. 60.

2. Ein Hund erhielt wiederholt subkutan kristallisiertes Eiweiß aus Kürbissamen. Die letzte Injektion fand am 8. Dezember statt. Es wurden 8 g des Eiweißes zugeführt. Das Serum wurde am folgenden Tage untersucht. Zur Beobachtung wurde 1,0 ccm Serum

mit 0,5 ccm einer 10 prozentigen Gelatinepeptonlösung und 2,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung gemischt (vgl. Fig. 2).

3. Der Versuchshund erhielt am 18. Oktober 3 ccm einer 10 prozentigen Seidenpeptonlösung subkutan. Am 21. Oktober wurde Blut entnommen. Das Serum spaltete sowohl Seidenpeptonlösung (Kurve *a* in Fig. 3) als auch Gelatine (Kurve *c* in Fig. 3). Beim Erwärmen auf 60° wurde das Serum inaktiv (Kurve *b* in Fig. 3).

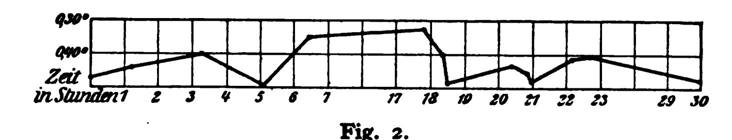


Fig. 2.

Es sei gleich hier erwähnt, daß wir von vornherein daran gedacht haben, daß die von uns beobachteten Erscheinungen mit der sog. Anaphylaxie, der Überempfindlichkeit, in irgendeinem Zusammenhang stehen könnten[1]). Wir verstehen darunter die merk-

---

[1]) **Hermann Pfeifer, Graz, hat fast gleichzeitig, unabhängig von uns, proteolytische Fermente im Blutplasma von sensibilisierten Tieren nachgewiesen, nachdem wir bereits das Auftreten peptolytischer Fermente nach Zufuhr von blutfremden Eiweißabkömmlingen festgestellt und damit das ganze Problem systematisch in Angriff genommen hatten. Die ersten Versuche sind mit Eiweiß angestellt worden. Sie wurden zurückgestellt, weil das Ergebnis einer Drehungsänderung beim Zusammenbringen von Serum von mit Eiweiß vorbehandelten Tieren und von Eiweiß resp. Pepton zunächst noch vieldeutig war. Aus diesem Grunde wurden zunächst Polypeptide, d. h. Verbindungen, über deren Struktur wir genau unterrichtet sind, als Reagenz auf Fermente gewählt.**

würdige Eigenschaft des tierischen Organismus, auf eine zweite Injektion des Materiales, das zur ersten Injektion benutzt worden ist, mit typischen Symptomen zu antworten. Es vergeht eine gewisse Zeit — beim Meerschweinchen ca. 15—20 Tage — bis dieser Zustand sich auslösen läßt. Man beobachtet Krämpfe verschiedener

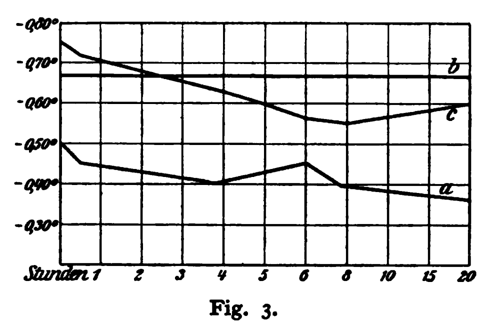


Fig. 3.

a. 1 ccm Serum.
0,5 ccm einer 10prozentigen Seidenpeptonlösung.
5,0 ccm physiologische Kochsalzlösung.

b. 1 ccm auf 60° erwärmtes Serum.
0,5 ccm einer 10prozentigen Seidenpeptonlösung,
5,0 ccm physiologische Kochsalzlösung.

c. 1 ccm Serum.
1 ccm einer 1prozentigen Gelatinelösung.
4,5 ccm physiologische Kochsalzlösung.

Muskelgruppen, Temperatursturz usw. Es konnten auch Peptone nach der Reinjektion des ursprünglich gespritzten Proteins im Blute nachgewiesen werden. Verschiedene Autoren haben angenommen, daß die Anaphylaxie in Beziehung zur Bildung von Abbauprodukten aus Proteinen, speziell von Peptonen, stehe,

ohne daß es jedoch geglückt wäre, einen eindeutigen Beweis für diese Anschauung zu erbringen. Erst späterhin ist versucht worden, durch Einspritzung von Peptonen und Abkömmlingen von Aminosäuren, speziell von Aminen, Erscheinungen hervorzurufen, die den im anaphylaktischen Shock auftretenden ähnlich sind. Es ist schwer, einwandfrei zu entscheiden, welche Rolle die von uns beobachteten Fermente beim Zustandekommen der Anaphylaxie spielen. Es spricht manches gegen die Annahme einer direkten Beziehung zwischen dem Vorhandensein von aktiven Fermenten und jenem Substrat, auf das sie eingestellt sind. Es ist klar bewiesen worden, daß die Fermente schon zu einer Zeit im Blute vorkommen, zu der sich der anaphylaktische Shok durch die wiederholte Injektion des Materiales, das bei der ersten Einspritzung verwendet worden ist, noch nicht auslösen läßt. Ferner ist bereits betont worden, daß diese Fermente nur innerhalb der Stoffgruppe, die zur Injektion benutzt worden ist, spezifisch sind, nicht aber für den injizierten speziellen Körper. Zur Erzeugung des Shockes hingegen muß das Substrat zugegen sein, mit dem das Versuchstier sensibilisiert worden ist. Für eine bestimmte Bedeutung der Eiweiß abbauenden Fähigkeit des Plasmas für das Zustandekommen des Shokzustandes spricht vielleicht die von uns bestätigte Beobachtung von Hermann Pfeiffer, wonach während der dem anaphylaktischen Shok folgenden sog. Antianaphylaxie — einem Stadium, während dessen das Tier vollständig un-

empfindlich für eine weitere Reinjektion ist — die Proteolyse im Plasma nicht mehr nachweisbar ist.

Fassen wir alle bis jetzt erhobenen Befunde zusammen, dann kommen wir zu der Anschauung, daß die von uns gemachten Beobachtungen über das Auftreten von Fermenten im Blutplasma nach der Einspritzung von blutfremden Proteinen und Peptonen unzweifelhaft in irgendeinem Zusammenhang mit der Anaphylaxie stehen. Fraglich bleibt nur, welche spezielle Bedeutung ihnen zukommt. Es wäre denkbar, daß die Fermente im Laufe der Zeit besondere Eigenschaften annehmen und dann vielleicht beim Abbau des zum zweitenmal gespritzten Eiweißes ganz besondere Abbaustufen liefern, die eine spezielle Wirkung entfalten[1].

Es sind noch viele andere Möglichkeiten gegeben. Der Abbau braucht sich ja nicht ausschließlich im Blute zu vollziehen. Wir haben mit unserer Methode bis jetzt nur das Erscheinen von Fermenten im Plasma resp. Serum nachgewiesen, und zwar konnte das geschehen, weil normalerweise im Blutplasma bestimmter Tiere die von uns nach der parenteralen Zufuhr von Proteinen und Peptonen aufgefundenen Fermente nicht feststellbar sind. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß nach der Zufuhr von artfremdem Materiale auch in den Körperzellen neue

[1]) Andere Substrate, die gleichfalls abgebaut werden, brauchten ja nicht dieselben Abbauprodukte zu geben. Damit wäre eine spezifische Wirkung für das zuerst gespritzte Material gesichert.

Eigenschaften auftreten und in diesen ebenfalls der Abbau dieser körperfremden Stoffe vorgenommen wird. Es würde in gewissem Sinne jede einzelne Zelle, der das fremdartige Material zugeführt wird, genau so, wie das einzellige Lebewesen, den Kampf mit diesem aufnehmen, sofern sie über Waffen, „Fermente“, verfügt, um den Angriff auf das Substrat wirksam durchzuführen. Sie kann jedoch auch, genau so, wie die einfachsten Organismen, durch die Beschaffenheit und Art der Zellwand sich vor dem Eindringen dieser Substrate schützen und abwarten, bis anderswo der Umbau dieses Materiales so weit gediehen ist, daß nun alles Fremdartige verschwunden und ein indifferentes Produkt entstanden ist.

Schließlich braucht das ganze Anaphylaxieproblem nicht einzig allein von rein chemischen Gesichtspunkten aus lösbar zu sein. Weshalb sollten nicht Störungen, hervorgerufen durch Verschiebung des osmotischen Gleichgewichtes, oder Wirkungen besonderer Ionen im Zusammenhang mit den anderen beobachteten Erscheinungen in Betracht kommen? (Vgl. hierzu auch 13 a.) Je weiter derartige Probleme in ihren Grenzen gefaßt werden, um so mehr Wahrscheinlichkeit besteht, daß durch experimentelle Prüfung aller Möglichkeiten der richtige Weg zur Erklärung der auftretenden Phänomene gefunden wird. Es wäre sicherlich verkehrt, wollte man das Studium der Anaphylaxie allein auf das des Verhaltens des Blutes beschränken. Wahrscheinlich spielen

in letzter Linie die Körperzellen beim Zustandekommen der Anaphylaxie die Hauptrolle. Im Verhalten des Blutplasmas spiegeln sich vielleicht die Abwehrmaßregeln der Körperzellen wieder. Vielleicht kommen auch von Fall zu Fall nur ganz bestimmte Zellarten in Betracht.

Von besonderem Interesse war es, zu prüfen, wie der Organismus reagiert, wenn ihm Blut der eigenen Art und solches von anderen Tierarten in die Blutbahn eingeführt wird. Im letzteren Fall traten im Plasma Fermente auf, die Eiweiß und Peptone spalteten. Wurde arteigenes Blut gewählt, dann blieb jede Reaktion aus, wenn das Blut von einem Tier der gleichen Rasse stammte und direkt, d. h. ohne die Blutgefäße zu verlassen, zugeführt wurde. Wurde dagegen einem Hunde Blut zugeleitet, das einer ganz anderen Rasse zugehörte, dann ließ sich ein Abbau in der Blutbahn nachweisen.

Man könnte gegen die erhobenen Befunde den Einwand erheben, daß das Auftreten von aktiven, Eiweiß spaltenden Fermenten in der Blutbahn zu unübersehbaren Störungen Anlaß geben könnte, indem doch auch die plasmaeigenen Eiweißkörper dem Angriff durch sie ausgesetzt sind. Dies ist nun offenbar nicht der Fall, denn das Plasma, das aktives Ferment enthält, behält seine Anfangsdrehung bei, auch kann man nur in Ausnahmefällen bei der Dialyse in der Außenflüssigkeit biuretgebende Stoffe nachweisen. Erst,

wenn man dem Plasma Proteine oder Peptone zusetzt, tritt die Fermentwirkung in Erscheinung.

Wie können wir dieses a priori eigenartige Verhalten erklären? Es sind doch schon vor dem Zusatz der Proteine resp. Peptone große Mengen von Eiweißstoffen im Plasma neben aktivem Ferment vorhanden! Wir müssen stets wieder daran erinnern, daß die Fermente in mehr oder weniger ausgesprochen spezifischer Weise auf bestimmte Substrate eingestellt sind. Eine geringe Veränderung in der Struktur und Konfiguration genügt, um ein Substrat einer bestimmten Fermentwirkung zu entziehen. Genau so, wie die Fermente erst durch ein besonderes Agens in die wirksame Form übergeführt werden, werden ohne Zweifel die im Blute und in den Zellen neben den Fermenten vorhandenen Stoffe erst durch besondere Agentien in einen Zustand gebracht, in dem sie angreifbar sind. Auch die Substrate werden in gewissem Sinne aktiviert! Der Körper schützt seine Zellen und die darin enthaltenen Substanzen vor dem Abbau durch Fermente, indem er diesen eine Struktur und Konfiguration — vielleicht spielt auch der physikalische Zustand eine Rolle — gibt, die den Fermenten fremd ist. Von diesen Gesichtspunkten aus können wir verstehen, weshalb die bluteigenen Plasmaproteine von den im Blute kreisenden Fermenten nicht angegriffen werden.

Schließlich könnte man die Frage aufwerfen, weshalb man den Abbau der parenteral zuge-

führten Proteine und Peptone nicht direkt durch Beobachtung des Drehungsvermögens des Plasmas ohne Zusatz von Proteinen resp. Peptonen verfolgen kann. Wenn das Auftreten proteo- und peptolytischer Fermente im Plasma den Zweck hat, den Abbau der zugeführten Substrate vorzunehmen, dann muß doch im Plasma selbst die Verdauung, der Abbau, zu verfolgen sein. Es ist in der Tat geglückt, bei intravenöser Zufuhr von größeren Mengen von Proteinen und Peptonen, nachdem die Tiere durch frühere Einspritzungen schon vorbereitet waren, nach sofortiger Blutentnahme einerseits eine Änderung der Anfangsdrehung des Plasmas ohne jeden Zusatz zu beobachten und andererseits im Dialyseversuche Peptone in der Außenflüssigkeit nachzuweisen. Daß dieser Nachweis im allgemeinen nicht gelingt, d. h., daß man den Abbau des zugeführten körperfremden Materials nicht durch Beobachtung des Plasmas allein ohne Zusatz von Substraten verfolgen kann, liegt wohl in erster Linie daran, daß die eingeführten Substanzen sofort sehr stark verdünnt werden und ferner wahrscheinlich auch noch in die Lymphe und vielleicht in Körperzellen übergehen. Die optische Methode ist nicht so fein, daß sie auch die geringfügigsten Drehungsänderungen festzustellen gestattete, und selbst, wenn man solche beobachtete, wäre man nicht sicher, ob die Schwankungen nicht noch innerhalb der Beobachtungsfehler liegen. Ferner geht der Abbau sicher rasch weiter, so daß wir es nur einem glücklichen Zufall

zu verdanken haben, wenn wir im Plasma selbst den Abbau des injizierten Materiales verfolgen können. Das sind die Gründe, weshalb wir auf die Anwesenheit der einzelnen Fermente mittels der Substrate prüfen müssen, auf die diese eingestellt sind. Das Substrat ist das Reagens auf das zugehörige Ferment. Sein Abbau verrät die Anwesenheit des letzteren.

Es sei bemerkt, daß die eindeutige Feststellung von proteo- und peptolytischen Fermenten im Blutplasma nach Zufuhr körperfremder Eiweißstoffe in die Blutbahn eine sichere Erklärung für das Verhalten von parenteral zugeführten Proteinen im Stoffwechsel ergaben. Es unterliegt keinem Zweifel mehr, daß diese ausgenutzt, d. h. im Stoffwechsel der Körperzellen verwertet werden, sofern nach unseren Erfahrungen ein Abbau möglich ist. Verschiedene Forscher (Lit. 4, 8, 10, 11, 12, 16, 17, 18, 19), die sich mit Stoffwechselversuchen nach parenteraler Einführung von Proteinen beschäftigt haben, äußerten die Vermutung, daß ein Abbau durch Fermente jenseits des Darmkanals erfolge. Am klarsten drückt sich Heilner aus. Bewiesen wurde dieser nur vermutete Abbau jedoch erst durch den direkten Nachweis der Fermente mittels der geschilderten Versuche und Methoden.

Die Feststellung, daß es gelingt, im Blutplasma von Tieren, das Eiweißkörper und

Peptone nicht spalten kann, durch parenterale Zufuhr dieser Verbindungen eine spaltende Wirkung auszulösen, führte von selbst zu der Fragestellung, ob analoge Erscheinungen auftreten, wenn man andere körper- und plasmafremde Stoffe, die nicht der Eiweißkörperreihe angehören, einspritzt. Wir begannen mit der parenteralen Zufuhr von körper- und auch plasmafremden Zuckerarten. Zunächst wurde festgestellt, daß das Plasma resp. Serum von Hunden nicht imstande ist, Rohrzucker zu zerlegen. Bringt man Blutserum oder -plasma vom Hunde mit einer Rohrzuckerlösung zusammen, dann kann man mit Hilfe analytischer Methoden leicht nachweisen, daß der Rohrzucker sich nicht verändert. Vor allen Dingen ist keine Spaltung eingetreten. Der Gehalt des Blutplasmas an reduzierenden Substanzen nimmt nicht zu. Verwendet man dagegen Blutplasma oder -serum von einem Hunde, dem man vorher Rohrzucker unter die Haut oder besser direkt in die Blutbahn eingespritzt hat, dann beobachtet man beim Zusammenbringen dieses Plasmas mit Rohrzucker, daß das Reduktionsvermögen des Gemisches erheblich zunimmt. Gleichzeitig kann man verfolgen, daß die Menge des zugesetzten Rohrzuckers eine Abnahme erfährt.

Sehr anschaulich gestalten sich diese Versuche, wenn man die spaltende Wirkung des Plasmas mit Hilfe der optischen Methode untersucht. Man nimmt in diesem Falle Plasma vom normalen Hunde

und zwar eine bestimmte Menge davon, gibt dazu eine bestimmte Menge einer Rohrzuckerlösung, füllt das Gemisch in ein Polarisationsrohr ein und bestimmt sein Drehungsvermögen. Man verfolgt dieses dann von Zeit zu Zeit und bewahrt das Polarisationsrohr in der Zwischenzeit im Brutschrank bei 37° auf. Es ergibt sich, daß die Anfangsdrehung unverändert bleibt.

Spritzt man nun dem gleichen Hunde, dem man das Plasma entnommen hatte, etwas Rohrzucker in die Blutbahn ein, dann kann man meist nach kurzer Zeit nachweisen, daß nunmehr das Plasma imstande ist, Rohrzucker zu zerlegen. Die anfänglich beobachtete starke Rechtsdrehung nimmt fortwährend ab. Sie nähert sich Null und geht schließlich über Null hinaus nach links hinüber. Wir behalten schließlich eine Linksdrehung bei. Aus dem Rohrzucker ist Invertzucker geworden. Dieser besteht aus einem Molekül Traubenzucker und einem Molekül Fruchtzucker, den Bausteinen des Disaccharides Rohrzucker. Da der letztere stärker nach links dreht als der Traubenzucker nach rechts, resultiert schließlich eine Linksdrehung. Manche Beobachtungen deuten darauf hin, daß gleichzeitig ein Teil der gebildeten Spaltungsprodukte weiter verändert wird.

Es gelingt nicht immer durch parenterale Zufuhr von Rohrzucker das Erscheinen von Invertin im Blutplasma anzuregen. Offenbar spielt bei der Bildung der Abwehrfermente das Verweilen des blutfremden

Stoffes im Blute eine große Rolle. Der Rohrzucker wird sehr rasch durch die Nieren ausgeschieden.[1])

Die folgenden Beispiele geben einen Einblick in das Ergebnis derartiger Versuche.

1. Einem Hunde wurden am 22. und 23. Oktober je 5 g Rohrzucker subkutan zugeführt. Das am 24. Oktober entnommene Blut wurde zur Prüfung des Verhaltens des Serums gegenüber Rohrzucker verwendet. Zu 1 ccm Serum wurden 1 ccm einer 10 %igen Rohrzuckerlösung und 5 ccm physiologische Kochsalzlösung zugefügt. Die Anfangsdrehung des Gemisches war $+ 0{,}45^0$. Am Schlusse des Versuches war das Drehungsvermögen auf $- 0{,}50^0$ gesunken. Vgl. Fig. 4.

2. Einem Hund wurde vor der parenteralen Zufuhr des Rohrzuckers Blut entnommen und das Verhalten des Serums gegenüber diesem Disaccharid festgestellt. Es fand keine Spaltung statt (Kurve 1 in Fig. 5). Nun erhielt das Tier 10 ccm einer 5 %igen Rohrzuckerlösung intravenös. Die 15 Minuten nach der Injektion entnommene Blutprobe zeigte bereits Hydrolyse von zugesetztem Rohrzucker (Kurve 2 in Fig. 5). Zur Kontrolle

---

[1]) Es ist in den Originalmitteilungen schon darauf hingewiesen, daß bei der parenteralen Zufuhr der Kohlehydrate nicht die gleichen regelmäßigen Befunde sich ergeben, wie z. B. bei den Proteinen. Diese verbleiben längere Zeit in der Blutbahn und werden im allgemeinen nicht durch die Nieren entfernt. Es ist der Organismus in diesem Falle geradezu auf den Abbau der blutfremden Produkte angewiesen, um sich des Fremdartigen zu entledigen. Beim Rohrzucker können die Nieren allein mit der blutfremden Verbindung fertig werden.

wurde das Drehungsvermögen des Serums ohne Zusatz von Rohrzucker verfolgt (Kurve A und B in Fig. 5). Die Versuchsanordnung ergibt sich aus der folgenden Übersicht:

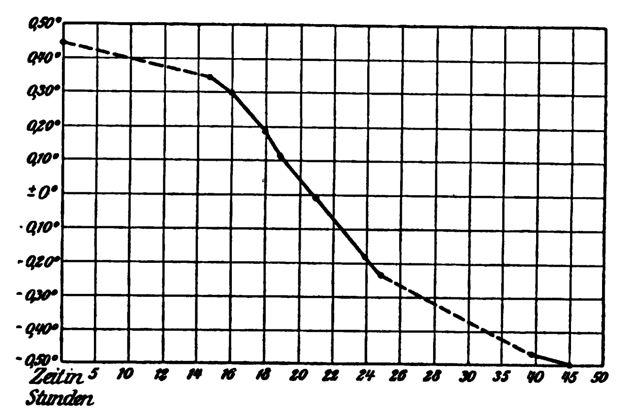


Fig. 4.

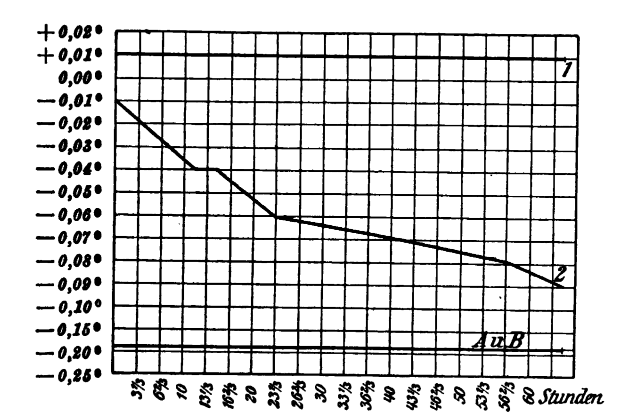


Fig. 5.

1. 0,5 ccm Serum (Blut vor der Injektion des Rohrzuckers entnommen),
0,5 ccm einer 5 %igen Rohrzuckerlösung,
7,0 ccm physiologische Kochsalzlösung.

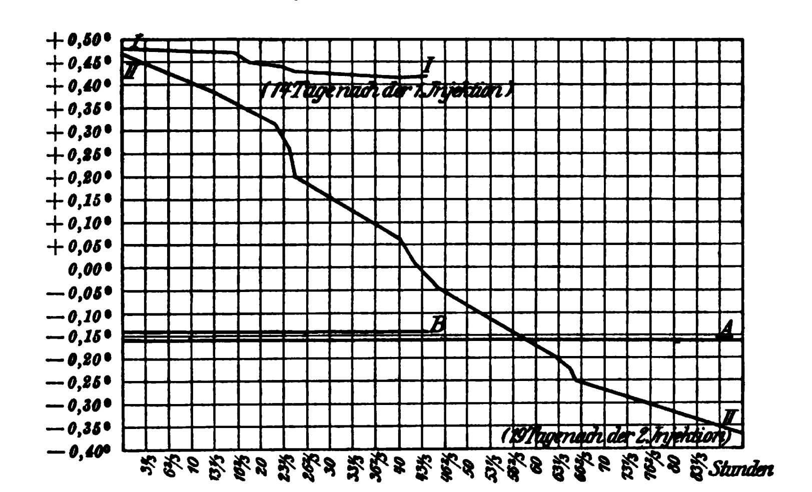


Fig. 6.

2. 0,5 ccm Serum (Blut 15 Minuten nach der intravenösen Injektion von Rohrzucker entnommen),
0,5 ccm einer 5 $^0/_0$igen Rohrzuckerlösung,
7,0 ccm physiologische Kochsalzlösung.
A u. B. 0,5 ccm Serum,
7,5 ccm physiologische Kochsalzlösung.

3. Weitere Versuche beschäftigten sich mit der Frage, wie lange nach erfolgter parenteraler Zufuhr von Rohrzucker sich im Blutserum noch Invertin

nachweisen läßt. Nach einmaliger subkutaner Zufuhr von Rohrzucker war nach 14 Tagen noch ein schwaches Spaltungsvermögen für dieses Disaccharid erkennbar (Kurve I in Fig. 6). Bei einem Hunde, der zweimal subkutan Rohrzucker erhalten hatte, ließ sich 19 Tage darauf noch eine energische Spaltung dieses Disaccharids mit Blutserum herbeiführen (Kurve II in Fig. 6). Die einmal erworbene Eigenschaft klingt somit nicht sogleich wieder ab. Die einzelnen Versuche wurden mit den folgenden Mengen an Serum und Rohrzuckerlösung durchgeführt:

I. 0,5 ccm Serum (Blut 14 Tage nach der Einspritzung des Rohrzuckers entnommen),
0,5 ccm einer 10 %igen Rohrzuckerlösung,
7,0 ccm physiologische Kochsalzlösung.

II. 0,5 ccm Serum (Blut 19 Tage nach der 2. Injektion von Rohrzucker entnommen),
0,5 ccm einer 10 %igen Rohrzuckerlösung,
7,0 ccm physiologische Kochsalzlösung.

Kontrollversuch.

A u. B. 0,5 ccm Serum,
7,5 ccm physiologische Kochsalzlösung.

Mit dieser Feststellung haben wir, ohne es zu wissen, Versuche bestätigt, die vor uns Weinland ausgeführt hatte. Ihm war es bereits geglückt, zu zeigen, daß das Blutplasma vom Hunde imstande ist, Rohrzucker zu spalten, d. h. es besitzt Invertin, sobald man parenteral Rohrzucker zuführt. Die Versuche sind dann auf andere

Zuckerarten, vor allen Dingen auf Milchzucker ausgedehnt worden. Es ließ sich zeigen, daß auch dieser verändert wird, doch scheint hier neben einer Hydrolyse noch ein Abbau in anderer Richtung vorzukommen.

Auffallend ist die Beobachtung, daß nach Zufuhr von gelöster Stärke und auch von Milchzucker das Blutplasma resp. Serum imstande ist, Rohrzucker zu spalten. Es scheinen also auch hier nach der Zufuhr von artfremden Zuckerarten nicht nur Fermente aufzutreten, die ausschließlich auf das Kohlehydrat, das gespritzt worden ist, eingestellt sind. Ferner scheint die Fähigkeit des Organismus, Fermente zu liefern, Grenzen zu haben, denn nach der Zufuhr von Raffinose ließ sich eine bestimmte Reaktion nicht nachweisen. Wahrscheinlich ist dieses Material den Körperzellen zu fremdartig.

Interessant ist, daß der Fermentgehalt im Plasma nach der Zufuhr von artfremdem Material, seien es Produkte der Eiweißreihe, oder Stoffe der Kohlehydratreihe, recht lange anhält. Das Spaltvermögen des Plasmas konnte in einzelnen Fällen bis zu 3 Wochen nach der Injektion noch deutlich festgestellt werden. Wichtig ist ferner der Befund, daß nach intravenöser Zufuhr von Rohrzucker bereits nach einer Viertelstunde Invertin im Blutplasma nachweisbar war. Wurden Eiweißstoffe subkutan zugeführt, dann dauerte es drei bis vier Tage, bis die Fermentbildung voll zur Geltung kam. Nach intra-

venöser Zufuhr treten sie schon innerhalb 24 Stunden auf. Wichtig ist, daß individuelle Unterschiede sich finden. Ferner treten die Abwehrfermente nach Zufuhr großer Mengen der blutfremden Substanzen stark verspätet auf.

Schließlich wurde auch das Verhalten von Produkten der Fettreihe geprüft. Hier ergaben sich zunächst Schwierigkeiten in der Methodik. Der Versuch, die Fettspaltung im Blute durch einfache Titration der gebildeten Säuren festzustellen, schlug fehl. Die Fragestellung, ob nach Zufuhr körper- und plasmafremder Fette eine Zunahme des Lipasegehaltes des Blutplasmas erfolgt, konnte erst in Angriff genommen werden, nachdem Michaelis und Rona die Veränderung der Oberflächenspannung bei der Zerlegung der Fette als Grundlage einer Methode zum Studium der Fettspaltung gewählt hatten. Die Fette gehören zu den stark oberflächen-aktiven Stoffen, während die bei der Spaltung entstehenden Abbauprodukte, Alkohol und Fettsäuren, keinen merklichen Einfluß auf die Oberflächenspannung besitzen. Bringt man Plasma von einem normalen Tier mit einer Fettart, z. B. Tributyrin, zusammen, und läßt man das Gemisch aus einer Kapillare ausfließen, dann erhält man in einer bestimmten Zeit eine bestimmte Tropfenzahl. Wird nun diesem Tiere auf irgendeinem Wege Fett in die Blutbahn eingeführt, dann ergibt sich eine Änderung der Tropfenzahl. Sie nimmt ab.

Nach den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen scheinen bei Fetten kompliziertere Verhältnisse vorzuliegen,

als bei den Proteinen und Polysacchariden. Während nach den bisherigen Erfahrungen im Blute unter normalen Bedingungen stets Proteine bestimmter Art und offenbar auch in bestimmter Menge kreisen und auch der Kohlehydratgehalt ein in engen Grenzen konstanter ist, zeigen die Fette ein anderes Verhalten. Der Fettgehalt des Plasmas schwankt innerhalb weiter Grenzen. Nach einer fettreichen Nahrung finden wir im Blutplasma so viel Fett, daß wir es mit bloßem Auge erkennen können. Lassen wir Plasma nach einer fettreichen Nahrung stehen, dann rahmt es direkt ab. Es erscheint an der Oberfläche des Plasmas eine Fettschicht. Nach kurzer Zeit verschwindet das Fett wieder aus dem Blute. Es wird den verschiedenen Körperzellen zugeführt, da verbraucht, umgewandelt, oder auch direkt als Reservematerial abgelagert. Es scheint, daß das Blut auf jedes Ansteigen des Fettgehaltes mit einer Vermehrung von Lipase antwortet. Es wäre von den erörterten Gesichtspunkten aus dieses Mehr an Fett als plasmafremd zu betrachten. Nur das vollständig nüchterne Tier zeigt kein oder fast kein Fettspaltungsvermögen. Nach einer fettreichen Nahrung läßt sicht aktive Lipase im Blute nachweisen. Ferner konnte gezeigt werden, daß während einer längeren Hungerperiode die fettspaltende Wirkung des Blutes ansteigt. Es steht dies im Einklang mit der Erfahrung, daß während des Hungers ein lebhafter Transport von Stoffen stattfindet. Wiederholt konnten während des Hungers im Blute größere Mengen von Fett nachgewiesen werden.

Wird artfremdes Fett zugeführt, dann erhält man ein besonders hohes Spaltvermögen des Plasmas für Fette.

Bei den Fettstoffen bereitet es einige Schwierigkeiten, nicht plasmaeigen gemachtes Fett in die Blutbahn hinein zu bekommen. Spritzt man Fette subkutan, so bleiben sie an Ort und Stelle lange Zeit liegen und werden vielleicht erst nach eingetretener Spaltung weiter transportiert. Bei intravenöser Zufuhr läuft man Gefahr, durch Fettembolien den Tod des Tieres herbeizuführen. Ein Eintritt artfremden Fettes in das Blut konnte erst erzwungen werden, nachdem eine alte Erfahrung von J. Munk zunutze gemacht wurde. Wird nämlich eine große Menge von Fett verfüttert, dann läßt sich dieses in den Geweben und selbstverständlich auch im Blute nachweisen. Wir verfütterten große Mengen von Rüböl und von Hammeltalg, und fanden dann ein sehr stark ausgesprochenes Fettspaltungsvermögen im Plasma. Hier sei gleich erwähnt, daß bei den Proteinen und Peptonen und ferner bei den Kohlehydraten dieselbe Wirkung erreichbar ist, wie nach parenteraler Zufuhr, wenn der Übertritt dieser Stoffe durch eine Überschwemmung des Darmkanals mit den betreffenden Nahrungsstoffen von der Darmwand aus erzwungen wird. Ferner sei hervorgehoben, daß es auch gelingt, auf diesem Wege eine Anaphylaxie hervorzurufen. Wird einem Tier eine große Menge von Eiereiweiß zugeführt, dann geht unzweifelhaft unver-

ändertes Protein in die Blutbahn über. Möglich ist, daß auch Peptone zur Resorption kommen, die noch die spezifische Struktur des Eiereiweißes beitzen. Dieser Übertritt läßt sich durch die sog. biologischen Reaktionen, Präzipitinreaktion usw., vor allen Dingen aber in exaktester Weise durch den Nachweis von peptolytischen Fermenten in der Blutbahn feststellen. Wird nach bestimmter Zeit Eiereiweiß zum zweitenmal parenteral oder enteral — in diesem letzteren Falle muß die Zufuhr eine sehr reichliche sein[1]) — eingeführt, dann erhält man gleichfalls den Zustand des Shockes.

Da, wie schon betont, auch die arteigenen Fette in der Blutbahn ein gesteigertes Fettspaltungsvermögen hervorrufen, ist es ziemlich schwer, zu entscheiden, ob die artfremden Fettstoffe eine spezifische Wirkung auslösen. Weitere Versuche müssen hier eine Entscheidung bringen.

Endlich haben wir auch begonnen, Nukleoproteide, Nukleine und Nukleinsäuren mit Umgehung des Darmkanals in den Organismus einzuführen. Es ergab sich, daß nach Zufuhr dieser Körper in gesteigertem Maße Fermente im Blutplasma auftreten, die diese Körper rasch abbauen (vgl. hierzu auch Lit. 21). Ferner konnte gezeigt werden, daß sich sowohl für bestimmte Nukleoproteide als auch für Nukleine anaphylaktische Erscheinungen ganz spezifischer Art hervorrufen lassen. Versuche, die ge-

---

[1]) Die enterale Sensibilisierung und darauffolgende enterale Shockauslösung ist uns bis jetzt nur zweimal einwandfrei geglückt.

meinsam mit Kashiwado durchgeführt worden sind, ergaben bei Meerschweinchen, daß die zweite Injektion des gleichen Materials, das zur ersten Einspritzung verwandt wurde, eigenartige Krämpfe der Nacken- und der Kiefermuskulatur hervorruft. Ferner zeigte sich regelmäßig eine vermehrte Peristaltik. Die Tiere ließen fortwährend Kot. Bald traten dann auch Lähmungserscheinungen auf. Immer war ein starker Temperatursturz vorhanden. Wir spritzten z. B. Nukleoproteide und Nuklein-Substanzen, die aus Thymus dargestellt worden waren, ferner Nukleoproteide aus den Blutkörperchen der Gans. Die Reaktion war in allen Fällen eine streng spezifische. Bei der Verwendung von Nukleinsäuren konnten wir keine bestimmten Resultate erhalten. Es scheint, daß diese keine anaphylaktischen Erscheinungen hervorrufen, können. Es dürften bei den Nukleoproteiden und Nukleinen die Eiweißkomponenten den Ausschlag geben. Es gelingt vielleicht, durch eine systematische Untersuchung der Kernsubstanzen verschiedener Zellarten des gleichen Individuums die Frage zu entscheiden, ob „**kerneigene**“ Eiweißkörper am Aufbau der Kerne beteiligt sind, oder ob dem Kern im Zellstoffwechsel eine Rolle zukommt, die sich von Zelle zu Zelle innerhalb des gleichen Individuums in ähnlicher Weise wiederholt.

Solange die rein chemische Forschung uns auf Fragen, welche die feinere Struktur von Zellbausteinen betreffen, keine Antwort geben

kann, sind wir auf indirekte Methoden angewiesen. Diese haben in relativ kurzer Zeit schon ein gewaltiges Gebiet erschlossen und überall interessante Ausblicke auf allerlei Zellprozesse eröffnet. Es ist die Aufgabe der Zukunft, all den gemachten Beobachtungen mit exakten Methoden nachzugehen und die vielen Unbekannten, mit denen die bisherigen Methoden zurzeit noch rechnen müssen, durch bekannte Größen zu ersetzen.

Fassen wir all die beobachteten Erscheinungen zusammen, dann ergibt sich das folgende Bild. Mit der Zufuhr von artfremden und speziell plasmafremden Substanzen bringen wir Stoffe in den Organismus hinein, die den Körperzellen ihrer ganzen Struktur nach vollständig fremdartig sind. Es hat kein Umbau stattgefunden. Damit die Körperzellen diese Stoffe verwerten können, müssen die dem Organismus angepaßten Produkte so weit abgebaut werden, daß ihr spezifischer Charakter verloren geht. Dieser Abbau erfolgt durch Fermente und setzt offenbar sehr rasch ein. Die blut- resp. plasma- und körperfremden Stoffe sind für die Zellen nicht gleichgültig. Sie können eine schädigende Wirkung entfalten. Beim Abbau dieser Stoffe bilden sich zunächst Abbaustufen, die gewiß an und für sich zum Teil wenigstens dem Organismus auch fremd sind. Sie können unter Umständen ebenfalls schädlich sein. Entstehen diese Stoffe bei dem stufenweisen Abbau stets nur in geringer Menge, und erfolgt

der weitere Abbau sehr rasch, dann wird die Schädigung nur eine geringfügige und eine vorübergehende sein. Wenn dagegen auf einmal sehr viele derartige Abbaustufen vorhanden sind, dann können sie in ihrer Gesamtheit schwere Störungen verursachen. Es braucht in diesen Fällen nicht nur ihre chemische Natur, ihre Struktur und Konfiguration zum Ausdruck zu kommen, wir müssen vielmehr auch daran denken, daß beim Abbau der kolloiden Stoffe Produkte entstehen, die einen Einfluß auf den osmotischen Druck ausüben und auf diesem Wege bestehende Gleichgewichte stören können. Was wir im Plasma beobachten, vollzieht sich, wie oben schon hervorgehoben, vielleicht in gleicher Weise auch im Zellinnern. Bemerkt sei noch, daß der Organismus bei der Zufuhr von einfacher konstituierten Körpern, von Kristalloiden, sich außer durch Abbau des fremdartigen Materials noch dadurch wehren kann, daß er es zum Teil wenigstens durch die Nieren ausscheidet. Die gleiche Abwehrmaßregel kann auch einsetzen, wenn beim Abbau kompliziert gebauter Stoffe einfachere Bruchstücke entstanden sind. Die Ausscheidung beschleunigt in diesem Falle die Entfernung des blutfremden Materials aus dem Körper. Freilich verliert dann der Organismus einesteils kostbares Brennmaterial und andernteils manchen Baustein für seine Zellen.

Mancherlei Beobachtungen sprechen dafür, daß die parenteral zugeführten Stoffe, soweit sie umgebaut werden können, vom Organismus verwertet werden, d. h.

der Ernährung dienen. Es wird in gewissem Sinne die Verdauung, die sich sonst im Darmkanal vollzieht, und die bewirkt, daß nichts Fremdartiges in den Körper übergeht, in der Blutbahn nachgeholt.

Eine offene Frage ist es, woher diese Fermente, die wir **Abwehrfermente** nennen wollen, stammen. Es spricht sehr vieles dafür, daß die Leukozyten hierbei eine Rolle spielen (vgl. hierzu auch Lit. 23). Sie geben wahrscheinlich die Fermente an die Blutbahn ab. Wir hätten dann in gewissem Sinne analoge Erscheinungen im Blutplasma vor uns, wie sie z. B. Friedrich Müller bei der Auflösung des bei der Pneumonie in die Alveolen ausgeschiedenen Fibrins beobachten konnte. Wir sehen hier zahlreiche Leukozyten in das feste Exsudat eindringen und es zur Lösung bringen. Dann setzt die Resorption der gebildeten Spaltprodukte ein. Es findet gewissermaßen eine Verdauung in den Alveolen statt. Auch hier lassen sich, wie durch spezielle Versuche gezeigt werden konnte, Fermente im Alveoleninhalt (im ausgeworfenen Sputum) nachweisen, die aus den Leukozyten ausgetreten sind. Die alte Anschauung, wonach die Leukozyten Stoffe von außen in sich aufnehmen und dann verdauen, ist durch die Beobachtung, daß Fermente nach außen abgegeben werden können und somit die Verdauung außerhalb der Zelle sich vollziehen kann, zu ergänzen. Wir möchten es vorläufig dahingestellt sein lassen, ob nur den weißen

Blutkörperchen und unter diesen wiederum nur speziellen Arten in dieser Richtung eine Bedeutung zukommt. Wir vermuten, daß auch die roten Blutkörperchen und wahrscheinlich auch die Blutplättchen eine bedeutsame Rolle bei diesen Prozessen spielen. Das Vorhandensein von Fermenten in den genannten Zellen darf selbstverständlich nicht ohne weiteres mit der Bildung der Abwehrfermente in Beziehung gebracht werden, denn daß auch diese Zellelemente Werkzeuge besitzen müssen, um Nahrungsstoffe zu einfachen Molekülen abzubauen und andererseits ihren Leib wieder aufzubauen, ist ohne weiteres klar. Immerhin ist es auffallend, daß in diesen Zellarten so aktive Fermente und in so großer Menge vorhanden sind. Es scheinen nach unseren Versuchen die Spaltungen in diesen Zellen viel rascher zu erfolgen, als in den übrigen Körperzellen. Gewiß haben die roten Blutkörperchen außer der Funktion, Sauerstoff zu transportieren, noch andere Aufgaben im Gesamthaushalt des Organismus zu erfüllen! Wir halten es ferner nicht für unmöglich, daß diejenigen Zellen, die nicht genügend bluteigen gemachte Stoffe an das Blut abgeben, auch die Fermente liefern, die den Abbau in der Blutbahn nachholen können.

Nach unseren Beobachtungen unterliegt es keinem Zweifel mehr, daß der tierische Organismus fremdartigem Materiale gegenüber nicht schutzlos preisgegeben ist. Brechen körperfremde Produkte in seinen Körper ein, dann sendet er auf die

speziellen Substratarten eingestellte Abwehrfermente aus. Diese bewirken nicht nur durch weitgehenden Abbau eine Zerstörung des spezifischen Charakters des parenteral zugeführten Stoffes, sondern sie ermöglichen auch eine Verwertung der sich bildenden Spaltprodukte im Zellstoffwechsel. Die festgestellte Reaktion gestattet uns jederzeit, zu entscheiden, ob eine bestimmte Substanz körpereigen ist oder nicht. Nun haben wir bereits betont, daß wir neben körpereigenen und körperfremden Stoffen ohne Zweifel auch blut- resp. plasmaeigene und blut- resp. plasmafremde, und endlich zelleigene und zellfremde zu unterscheiden haben. Wir haben bereits geschildert, wie der Darm mit seinen Fermenten und denen der Anhangsdrüsen alles Fremdartige zerlegt, bis ein indifferentes Gemisch von einfachsten Bausteinen übrig bleibt, und wie dann die Zellen der Darmwand und der Leber die resorbierten Produkte sorgfältig prüfen, ob auch alles Körper- und Blutplasmafremde entfernt resp. umgewandelt ist. Außerdem sorgen alle Körperzellen dafür, daß aus ihnen nichts in die Blutbahn übertritt, das nicht einen bestimmten Grad des Abbaues erreicht hat. Als schützende Hülle legt sich außerdem zwischen Blutbahn und die Körperzellen die Lymphe mit ihren vielseitigen Einrichtungen. Hier wird nochmals alles sortiert und erst dann in die Blutbahn entlassen, wenn alles blut- resp. plasmaeigen geworden ist. Für uns existiert kaum mehr ein Zweifel darüber, daß das Lymphsystem in der erwähnten Richtung im Stoffwechsel eine

sehr wichtige vermittelnde Rolle spielt. Bald werden Stoffe abgebaut und zu plasmaeigenen Stoffen gestempelt, bald werden Produkte bestimmter Art aufgebaut. Die Lymphe ist, wie schon betont, in gewissem Sinne als Puffer zwischen Blut- und Körperzellen aufzufassen — als eine neutrale Zone, in der alles soweit als möglich ausgeglichen wird.

Wenn diese Vorstellungen richtig sind, dann muß es möglich sein, körpereigenen, jedoch blut- resp. plasmafremden Substanzen nachzuspüren, indem wir auf bestimmte Fermente fahnden. Es ist wohl denkbar, daß bei bestimmten Krankheiten die Zellen den Abbau der Nahrungsstoffe und der Körperbestandteile nur ungenügend vollziehen, und daß gewissermaßen noch zelleigene Stoffe an die Lymphe abgegeben werden. Diese wird, wie schon eingangs betont, in manchen Fällen mit Hilfe ihrer Zellen, der Leukozyten, und ihrer speziellen Organe, ihrer Drüsen, soweit es möglich ist, eingreifen, und manches plasmafremde Produkt, bevor es in das Blut eindringt, noch zu zerlegen suchen. In vielen Fällen dürfte aber wohl plasmafremdes Material in das Blut hineingelangen und Störungen aller Art bewirken.

Wir kennen nun zwei Zustände, bei denen ohne Zweifel plasmafremde Stoffe im Blute kreisen. Es ist dies die Bence Jones'sche Albuminurie und die Schwangerschaft. Bei der letzteren sind es sicher arteigene Stoffe, während bei ersterer die Möglichkeit besteht, daß nicht arteigene Verbindungen vorliegen. Die

Bence Jones'sche Albuminurie findet sich nämlich wohl fast immer mit Sarkomatose der Knochen verknüpft. Ob das Sarkom als arteigenes Gewebe oder ganz fremdartiges zu betrachten ist, wissen wir zurzeit noch nicht.

Was die Schwangerschaft anbetrifft, so wissen wir seit den wichtigen Beobachtungen Schmorls, daß es zur Abreißung von Zellen der Chorionzotten kommen kann, die dann in der Blutbahn verschleppt werden. Namentlich Veit hat gezeigt, daß solche Vorgänge relativ häufig sind[1]). Weichardt und später auch Richard Freund versuchten das Erscheinen der Chorionzotten in der Blutbahn in Zusammenhang mit der Eklampsie zu bringen. Weichardt dachte an eine Zellauflösung — Zytolyse. Es sollten dabei toxische Produkte entstehen.

Für uns hatten diese Beobachtungen und Ansichten insofern eine Bedeutung, als sie uns darauf hinwiesen, daß während der Gravidität die Möglichkeit bestand, arteigenes jedoch plasmafremdes Material im Blute anzutreffen. War unsere Ansicht richtig, wonach der tierische Organismus Fermente spezieller Art mobil macht, sobald plasmafremdes, wenn auch arteigenes Material in das Blut übergeht, dann mußte es somit möglich sein, während der Schwangerschaft solche nachzuweisen. Da jedoch die Fermente erfahrungsgemäß nach 14—21 Tagen nach

[1]) Vgl. hierzu Hans Hinselmann: Die angebliche, physiologische Schwangerschaftsthrombose von Gefäßen der uterinen Plazentarstelle. Ferdinand Enke, Stuttgart 1913.

stattgehabter Zufuhr der plasmafremden Stoffe wieder verschwinden, so war kaum zu hoffen, daß stets während der Schwangerschaft Abwehrfermente anzutreffen sind. Man mußte vielmehr eine sehr große Anzahl von Fällen untersuchen, um den glücklichen Fall zu fassen, bei dem gerade kurz zuvor eine Ablösung von Zottenzellen stattgefunden hat.

Die Erfahrung zeigte jedoch bald, daß das Serum von Schwangeren immer Abwehrfermente enthält, die auf Plazentaeiweiß eingestellt sind. Es kann somit das Loslösen von Chorionzottenepithelien zum mindesten nicht allein die Ursache des Erscheinens der Abwehrfermente sein. Dazu kommt, daß auch die Stute während der Schwangerschaft über Abwehrfermente verfügt, die auf Plazentaeiweiß eingestellt sind. Die Stutenplazenta zeigt Kreislaufverhältnisse, die eine Verschleppung von Chorionzottenzellen wohl ausschließen.

Wie können wir uns das Vorhandensein der Abwehrfermente während der Schwangerschaft erklären? Sie werden ganz sicher nur in äußerst seltenen Fällen durch das Hineingelangen von morphologischen Elementen hervorgerufen. In den allermeisten Fällen handelt es sich um den Übergang von einzelnen Stoffen — Bestandteilen bestimmter Zellen oder deren Abbaustufen. Es könnte nun sein, daß die sicher außergewöhnlich lebhaften Stoffwechselprozesse an der Grenze zwischen mütterlichem und fötalem Organismus dazu führen, daß mancherlei Pro-

dukte von den Plazentazellen nur ungenügend zerlegt werden. Der Stoffwechsel geht vielleicht mit einer gewissen Überstürzung vor sich. Es ist aber auch denkbar, daß die Zellen selbst leicht zerfallen.

Die folgende Ansicht trifft vielleicht das Richtige. Der mütterliche Organismus verfügt bis zum Eintritt der Gravidität über eine bestimmte Summe von Zellen bestimmter Art. Alle sind in ihrem Stoffwechsel harmonisch auf einander abgestimmt. Nun kommt es mit erfolgter Befruchtung zum Auftreten eines ganz neuartigen Gewebes, das bestimmte Aufgaben zu erfüllen hat. Sind das befruchtete Ei und die mit ihm entstehende Plazenta mit ihren Zellarten auch ganz arteigen, so bietet doch der Stoffwechsel all dieser Zellen etwas ganz Neuartiges für den Zellenstaat des mütterlichen Organismus. Das Blut erhält wahrscheinlich Stoffe — vielleicht auch Sekrete —, die plasmafremd sind und bleiben. Die Zeit ist zu kurz, als daß das Blut sich völlig an diese neuartigen Stoffe gewöhnen könnte. Die Plazenta würde von diesen Gesichtspunkten aus mit dem Fötus im mütterlichen Organismus nie ganz heimatberechtigt werden. Mit der Ausstoßung der Plazenta, bei der vielleicht auch Fermente eine vorbereitende Rolle spielen, verschwinden die auf ihr Eiweiß eingestellten Abwehrfermente wieder ziemlich rasch. Es ist natürlich auch möglich, daß mannigfaltige Momente die auf Plazentabestandteile eingestellten Fermenten bedingen.

Die zuletzt diskutierte Anschauung ergibt die Mög-

lichkeit, das Einsetzen der Funktion eines bestimmten Organes zu prüfen. Würde ein Organ zu einer bestimmten Zeit plötzlich eine bestimmte Funktion, z. B. die Lieferung eines bestimmten Sekretes, aufnehmen, dann wäre es denkbar, daß dieses zunächst „plasmafremd" wirkt. Vielleicht wäre zur Pubertätszeit von seiten der Keimdrüsen etwas Derartiges zu erwarten. Nach dieser Richtung bei brünstigen Tieren angestellte Untersuchungen ergaben bis jetzt noch kein sicheres Resultat. Umgekehrt führt vielleicht das Aufhören der Funktionen bestimmter Organe zu blutfremden Stoffen. Sie werden nicht plötzlich eingestellt und führen vielleicht beim allmählichen Abklingen zu mangelhaft abgebauten Produkten. Auch die Involution selbst kann die Bildung blutfremder Produkte im Gefolge haben. Wir denken hier speziell an die Rückbildung der Thymusdrüse und an das Klimakterium.

Zahlreiche eigene Untersuchungen und solche verschiedener Forscher haben ergeben, **daß während der ganzen Zeit der Schwangerschaft im Blute Abwehrfermente kreisen, die imstande sind, Plazentaeiweiß abzubauen.** Schon ca. 8 Tage nach der stattgehabten Befruchtung sind die Fermente nachweisbar. Ihre Gegenwart ist ganz unzweifelhaft vom Kreisen der Plazenta entstammender, plasmafremder Stoffe abhängig, denn die Abwehrfermente verschwinden innerhalb 14—21 Tagen, wenn die Plazenta nicht mehr mit dem mütterlichen Organismus in Verbindung steht.

Es ist auch versucht worden, Plazentagewebe mit fötalem Blutserum abzubauen. Es trat keine Verdauung ein. Ebensowenig greift das Serum Schwangerer Gewebe des Fötus selbst an. Allerdings muß diese Beobachtung noch stark erweitert werden. Es wäre a priori denkbar, daß es Entwicklungsstadien gibt, in denen das fötale Gewebe noch so wenig differenziert ist, daß es noch einen gemeinsamen Charakter trägt. Nabelblutserum + Serum von Schwangeren zeigte auch keinen Abbau. Wäre ein solcher eingetreten, dann hätte man eine sehr einfache Methode zur Diagnose der Schwangerschaft gehabt!

Nach den jetzt vorliegenden Erfahrungen darf behauptet werden, daß es in eindeutiger Weise gelingt, aus dem Verhalten des Blutserums gegenüber koaguliertem Plazentagewebe resp. gegenüber Plazentapepton eine bestehende Schwangerschaft zu diagnostizieren oder, korrekter ausgedrückt, zu entscheiden, ob eine Plazenta vorhanden ist, die mit dem mütterlichen Organismus noch in Austausch steht. Eine Einschränkung ist nur deshalb notwendig, weil einige Zeit nach der Abstoßung der Plazenta die Abwehrfermente noch nachweisbar sind. Für die praktische Serodiagnostik der Schwangerschaft kommt natürlich dieser Umstand kaum je in Betracht, weil man ja den zu untersuchenden Fall klinisch kennt. Normale, nicht schwangere In-

dividuen ergeben keinen Abbau von Plazentagewebe.

Es war nun die außerordentlich wichtige Frage zu entscheiden, ob auch dann Abwehrfermente allgemeinerer Natur auftreten, wenn der Organismus sonstige plasmafremde Stoffe enthält. Diese Fragestellung läßt sich folgendermaßen präzisieren: Baut Serum von Individuen, die an Infektionskrankheiten leiden, ein Karzinom besitzen, oder Erkrankungen anderer Natur aufweisen, Plazentagewebe ab? A priori mußte man dies annehmen, denn es war beobachtet worden, daß nach Zufuhr von artfremden Stoffen in die Blutbahn nicht Fermente auftreten, die nur die eingeführte Verbindung abbauten, sondern die erzeugten Abwehrfermente griffen eine Reihe weiterer Stoffe der gleichen Art an. Es waren keine streng spezifischen Abwehrfermente gebildet worden, sondern nur solche, die in ihrer Wirkung auf eine bestimmte Klasse von Verbindungen beschränkt waren. Auch als zu den Versuchen körpereigene, jedoch plasmafremde Stoffe gewählt wurden, traten nicht streng spezifische Fermente auf!

Wir prüften das Serum von tuberkulösen Individuen, von Karzinomträgern, von Personen mit Salpingitis usw. auf das Verhalten gegenüber Plazentagewebe. Es trat in keinem einzigen Falle ein Abbau ein! Zu unserer großen Überraschung zeigte es sich, daß der tierische Organismus dann streng spezifisch eingestellte Fermente mobil

macht, wenn bestimmte Zellen von sich aus plasmafremde Stoffe abgeben.

Wie soll man sich dieses verschiedene Verhalten erklären, je nachdem wir künstlich plasmafremde Stoffe zuführen oder der Organismus selbst diese Zufuhr übernimmt? Es sind verschiedene Möglichkeiten vorhanden. Einmal wird die Zelle das plasmafremde Material nur in Spuren abgeben. Wir können diese Verhältnisse nicht nachahmen. Unsere Eingriffe sind immer brutal. Wir schaffen ohne weiteres pathologische Verhältnisse. Wir können die Zufuhr in Spuren schon deshalb nicht nachahmen, weil wir den sicher vorhandenen Regulationsmechanismen aus deren Unkenntnis keine Rechnung zu tragen vermögen. Wir verändern mit der Einspritzung des fremdartigen Materials mit einem Schlage die Zusammensetzung des Blutes. Wir schädigen den ganzen Organismus. Es ist in dieser Hinsicht von großem Interesse, daß man dann, wenn z. B. Rohrzucker in sehr geringen Mengen zugeführt wird, Abwehrfermente erhält, die nur Rohrzucker abbauen. Steigert man die Menge des Rohrzuckers, dann wird sehr oft auch vom Blutserum Milchzucker abgebaut. Übergibt man dem Blute sehr große Mengen des genannten Zuckers, dann tritt überhaupt kein Abwehrferment auf!

Weiterhin ist die Möglichkeit vorhanden, daß die von uns künstlich zugeführten Stoffe nicht mehr jene Feinheit in der Organisation besitzen, um spezifisch

auf sie eingestellte Fermente zu bedingen. Die Zelle gibt die einzelnen plasmafremden Stoffe mit ihrem ganz spezifischen Gepräge ab. Wir dagegen bringen schon verändertes Material in die Blutbahn. Man kann diesen Unterschied etwa, wie folgt, zum Ausdruck bringen. Auf der einen Seite treten zwei Personen mit „spezifisch" ausgewählten Waffen an, um sich zu bekämpfen. Es handelt sich um einen vorbereiteten Kampf. Die Waffen sind bestimmt worden und nach ihnen richtet sich die Abwehr. Im anderen Falle packen sich zwei Individuen ohne Wahl der Kampfmittel in brutaler Weise an. Jede Kampfesweise wird gewählt, gilt es doch den Gegner auf jeden Fall niederzuringen!

Vor allem dürfen wir eines nicht vergessen! Wenn wir Proteine oder Peptone und dergleichen in die Blutbahn einführen, dann sind das sicher in keinem Falle einheitliche Verbindungen. Mit den Peptonen führen wir sicher ungezählte verschiedenartige Abbaustufen von Proteinen in die Blutbahn ein. Nehmen wir z. B. Eiereiweiß, dann sind ohne Zweifel auch zahlreiche, ganz verschiedenartige Eiweißstoffe zugegen. Wir dürfen dabei nicht übersehen, daß Spuren der einzelnen Stoffe genügen, um die Fermentbildung anzuregen. Die Zelle dagegen entläßt wahrscheinlich ganz bestimmte, wohl charakterisierte Stoffe.

Führen wir das plasmafremde Material künstlich zu, so reagiert der tierische Organismus, weil stets Gemische von Stoffen vorliegen, darauf mit einer

ganzen Summe von Abwehrfermenten. Er ist gewissermaßen auf alles gefaßt. Er kennt in gewissem Sinne das zugeführte Produkt nach keiner Richtung. Versagen dagegen einzelne bestimmte Zellen an irgendeiner Stelle ihres Stoffwechsels, dann erscheint im Blutplasma von Moment zu Moment immer nur eine Spur eines spezifisch organisierten Stoffes. Er wird sofort durch das ihm entgegengesetzte Abwehrferment seiner Eigenart entkleidet. Man könnte auch daran denken, daß die betreffenden Zellen, die plasmafremdes Material abgeben, selbst die Fermente liefern und den weiteren Abbau ins Plasma hineinverlegen, doch liegen für eine solche Annahme noch keine Beweise vor.

Man wird nun gegen diese Vorstellungen einwenden, daß es dann ganz unverständlich sei, weshalb man die spezifisch eingestellten Fermente mit gekochten Geweben erkennen kann! Es dürfte doch durch das Kochen manche Feinheit im Aufbau des Substrates verwischt werden. Dies gilt ohne Zweifel nur von den physikalischen Eigenschaften, dagegen kaum von den chemischen. Wir können einen Körper der Zusammensetzung A—B—C—D und einen solchen von der Struktur B—C—D—A lange Zeit kochen, beide werden immer noch die gleiche Zusammensetzung und die gleiche Struktur besitzen, wohl aber können physikalische Änderungen eintreten. So kann z. B. das Drehungsvermögen sich ändern und dadurch auch teilweise das biologische Verhalten beeinflußt werden. Es spricht somit nichts dagegen, daß das

Substrat, auf das das Ferment eingestellt ist, trotz vielleicht neu erworbener Eigenschaften für das Ferment noch angreifbar ist. Wir können mit einem auf ein bestimmtes Schloß eingestellten Schlüssel dieses auch dann noch aufschließen, wenn es in weitgehendem Maße zerstört und verändert ist, wenn nur noch der Schlüssel in die Führung paßt und den Riegel zurückbringen kann. Der ganze übrige Anteil des Schlosses kann dabei von Grund aus verändert sein.

Die Fermente packen ein bestimmtes Substrat an bestimmter Stelle an. Sie verbinden sich sehr wahrscheinlich immer mit Gruppen, auf die sie eingestellt sind. Erst dann erfolgt sekundär die Störung des Gleichgewichtes der Verbindung. Solange nur diese Stelle unverändert ist, vermag das Ferment noch zu wirken. Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn wir dieses stark veränderte Produkt mit all seinen Gruppen in die Blutbahn bringen. Soll der Abbau ein vollständiger sein, dann muß eine Vielheit von Fermenten wirken. Die neuartigen, durch das Denaturieren bewirkten Verhältnisse kommen bei der Zufuhr in die Blutbahn voll zum Ausdruck. Bei der Suche nach den Fermenten setzen wir mit dem gekochten Gewebe eine Vielheit von Proteinen der Fermentwirkung aus. Es kommt hier nur jene Gruppierung von Atomen in Betracht, auf die das Ferment eingestellt ist. Alle anderen Gruppen fallen außer Betracht, denn, daß durch das Kochen Strukturverhältnisse geschaffen würden, die nun auch Fermenten

zugänglich sind, für die das nicht denaturierte Substrat unzugänglich war, ist wohl kaum anzunehmen. Viel eher wäre mit der Möglichkeit zu rechnen, daß mit zu weit gehender Denaturierung eine ursprünglich angreifbare Gruppe so stark verändert wird, daß nunmehr das Ferment unwirksam bleibt. Die Gruppe könnte ihm fremd geworden sein.

Viel schwerer wiegend ist auf den ersten Blick der folgende Einwand. Wir benützen beim Dialysierverfahren koagulierte Eiweißstoffe, um auf Abwehrfermente zu fahnden. Bei der optischen Methode werden aus diesen dargestellte Peptone verwendet. Liegt da nicht ein Widerspruch in der Untersuchungsmethodik mit den oben entwickelten Vorstellungen über die Entstehungsursache der Abwehrfermente vor? Wenn wir uns vorstellen, daß die Abwehrfermente die Aufgabe haben, plasmafremdes, aus mehreren Bausteinen aufgebautes Material in seine Bausteine zu zerlegen, dann müssen wir ohne weiteres annehmen, daß Fermente zur Stelle sind, die den Abbau wenigstens so weit durchführen können, daß die zellspezifischen Merkmale zerstört werden. Infolgedessen müßten wir erwarten, daß falls Proteine von den Abwehrfermenten abgebaut werden, auch Peptone zerlegt werden, vorausgesetzt, daß wir solche als Substrat benutzen, die den normalen fermentativen Abbaustufen des Ausgangsmateriales entsprechen. Wenn wir also annehmen, daß das plasmafremde Material stets Eiweißcharakter hat, d. h. daß die Abwehrfermente

ihren Abbau bei dieser Stufe beginnen, dann macht es keine Schwierigkeiten, sich vorzustellen, daß das Dialysierverfahren und die optische Methode zu den gleichen Resultaten führen. Im ersteren Fall lassen wir das Abwehrferment den Abbau beim Eiweißstadium beginnen und stellen das Auftreten von kristalloiden, diffundierbaren Abbaustufen (Peptonen) fest. Im anderen Fall arbeiten wir den Fermenten vor und bereiten Peptone, die wir dann durch die Abwehrfermente zerlegen lassen. So lassen wir Schwangerenserum auf gekochtes Plazentaeiweißgemisch einwirken, oder wir verwenden bei der optischen Methode aus diesem dargestelltes Pepton. Im ersteren Fall zeigt uns das Auftreten von diffundierbaren Abbaustufen in dem Dialysat den eingetretenen Abbau von Eiweiß an. Beim letzteren Verfahren schließen wir aus der eintretenden Drehungsänderung auf eine Änderung in der Zusammensetzung des zugesetzten Substrates, nämlich des Peptongemisches.

Nun wird wohl oft und vielleicht in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht ein Eintritt von Eiweiß in die Blutbahn erfolgen, sondern von Abbaustufen aus solchem. Wir können ohne weiteres verstehen, daß die optische Methode uns verläßliche Resultate ergibt, denn es ist wohl möglich, daß das angewandte Peptongemisch auch jene Abbaustufen enthält, die plasmafremd gewirkt haben. Weshalb können wir jedoch auch einen Abbau von Eiweiß feststellen? Wir fangen doch in jenen Fällen, wenn die

Körperzellen z. B. Peptone mit noch zelleigenem Gepräge dem Blutplasma übergeben, beim Dialysierverfahren mit dem Abbau bei einer höheren Stufe an, als es im Blute selbst der Fall war.

Leider kennen wir die Fermente ihrer Natur nach gar nicht. Wir erkennen sie ausschließlich an ihrer Wirkung. Aus diesem Grunde vermögen wir auf die meisten Fragestellungen, die sich auf Fermente und ihre Wirkungen beziehen, nur mit Vermutungen zu antworten. Wir können uns vorstellen, daß das Ferment auf eine einfachere Abbaustufe eingestellt ist und trotzdem auch ein komplizierter gebautes Molekül angreift, sofern jene Gruppe, an der es das Substrat anpackt, auch in diesem vorhanden und erreichbar ist. Es kommt ja nur darauf an, ob das Ferment eine seiner eigenen Struktur und Konfiguration entsprechende Gruppe in dem betreffenden Molekül vorfindet. Auch muß man damit rechnen, daß in einem hochmolekularen Körper die gleiche Gruppierung mehrmals wiederkehren kann. Immerhin halten wir es für wohl möglich, daß man auf Fälle stoßen wird, bei denen die optische Methode einen Abbau anzeigt, während das Dialysierverfahren ein negatives Resultat ergibt. Allerdings ist bis jetzt kein einziger solcher Fall einwandfrei nachgewiesen.

Alle diese Erörterungen wären überflüssig, wenn wir einerseits die Fermente und andererseits die plasmafremden Bestandteile kennen würden. So stehen wir ausschließlich vor der Tat-

UNIV. OF CALIFORNIA

sache, daß auf bestimmte Substrate eingestellte Fermente im Blutserum unter ganz bestimmten Bedingungen anzutreffen sind. Vollständig neu ist der eindeutige Nachweis, daß der tierische Organismus sich innerhalb gewisser Grenzen ganz allgemein mittels Fermenten gegen abbaufähige, aus mehreren Bausteinen bestehende Verbindungen wehrt. Neu ist ferner der Gedanke, daß sich mittels dieser Fermente die Funktion bestimmter Organe beurteilen läßt. Endlich ist neu, daß der tierische Organismus so spezifisch eingestellte Fermente mobil macht und damit gleichzeitig dokumentiert, daß die Bestandteile seiner verschiedenartigen Zellen einen der betreffenden Zellart allein zukommenden Aufbau besitzen.

Es ist gegen die Annahme streng spezifisch eingestellter Fermente eingewendet worden, daß nicht anzunehmen sei, daß spezifische Reaktionen vorliegen, weil ja der sog. antitryptische Titer nach Henkel-Rosenthal, die Cobragifthämolyse nach Heynemann und ferner die Katalysatorenbeeinflussung nach Weichardt nicht spezifisch seien. Man vergißt, daß ohne Zweifel der fermentative Abbau das Primäre darstellt, und diejenigen Stoffe, die für die erwähnten Methoden in Betracht kommen, erst sekundär eben durch die Abwehrfermente entstehen. Daß beim Abbau der ursprüngliche, charakteristische Bau einer Verbindung

[library stamp, perforated]

bald zerstört wird, haben wir wiederholt betont. Alle möglichen Abbaustufen verschiedenartigster Herkunft können in mancher Beziehung gleichartig wirken. So läßt sich z. B. eindeutig zeigen, daß die Hydrolyse des Dipeptids d-Alanyl-glycin durch Zusatz von optisch-aktiven α-Aminosäuren hemmen läßt. Es ist gleichgültig, welcher Art die α-Aminosäure ist, wenn sie nur zu den Bausteinen der Proteine gehört. Wir weisen den Abbau eines spezifisch gebauten Substrates nach, während die betreffenden Methoden sich mit dem Einfluß der entstandenen Spaltprodukte befassen.

Selbstverständlich würde der Umstand, daß es geglückt ist, auf der gegebenen Basis eine **Serodiagnostik der Schwangerschaft** aufzubauen, nicht genügen, um von einer **Serodiagnostik der Organfunktionen** zu sprechen. Die weitere Forschung auf der gegebenen Grundlage hat jedoch unter Anwendung der mitgeteilten Methoden Resultate ergeben, die wohl jetzt schon dazu berechtigen, anzunehmen, daß ein neuer Weg zur Erweiterung unserer Kenntnisse des Zellaufbaus und des Zellstoffwechsels unter normalen und pathologischen Verhältnissen aufgefunden ist.

Da zurzeit unsere Kenntnisse der physikalischen und chemischen Eigenschaften der kompliziert gebauten Zellbestandteile und der Stoffwechselprodukte noch sehr dürftige sind und außerdem die plasmafremden

Bestandteile immer nur in Spuren auftreten, so sind wir nicht imstande, auf diese selbst direkt zu fahnden. Wir müssen deshalb einen indirekten Weg einschlagen und prüfen, ob ein bestimmtes Blutserum über Fermente verfügt, die ein einem bestimmten Organ zugehörendes Substrat abzubauen vermögen. Wir legen in gewissem Sinne dem Serum bestimmte Fragen vor, indem wir ihm alle möglichen Organe zusetzen und beobachten, welches oder welche von ihm abgebaut werden. Finden wir einen Abbau, dann schließen wir auf eine irgendwie nicht normale Tätigkeit der Zellen des betreffenden Organes. Wir nehmen an, daß primär von dem betreffenden Organe Stoffe aus den Zellen entlassen wurden, die noch nicht genügend plasmaeigen gemacht worden sind und vor allen Dingen noch Züge erkennen lassen, die den betreffenden Zellarten eigen sind.

In Zukunft wird man nicht ganze Organe und Gewebe zu solchen Untersuchungen wählen, sondern bestimmte Zellarten. Man wird ferner streng darauf zu achten haben, ob das verwendete Gewebe normal oder verändert ist. Es ist wohl denkbar, daß bei bestimmten Erkrankungen nur in bestimmter Weise veränderte Gewebe abgebaut werden. Es wäre in diesem Falle das erkrankte Gewebe so verändert, daß in gewissem Sinne die plasmafremden Stoffe für das normale Organ zellfremd sind, d. h. es treten Verbindungen und Abbaustufen auf, die vollständig fremdartig wirken. Ja, man könnte sogar daran denken,

daß geradezu körperfremde Produkte sich bilden können, weil das ganze Organ körperfremd geworden ist.

Die Tatsache, daß der tierische Organismus das Eindringen von plasmafremden Stoffen — sei es solchen, die dem Stoffwechsel bestimmter Zellen seiner Organe entspringen, sei es, daß direkt Bestandteile von Zellarten im Blutplasma auftreten — mit spezifisch eingestellten Fermenten beantwortet, ist von allergrößter Bedeutung für die gesamte Physiologie und Pathologie.

Bis jetzt vermochten wir nur drei verschiedene proteolytische Fermente zu unterscheiden, nämlich das Pepsin, das Trypsin und das Erepsin. Dazu kommen vielleicht noch als proteolytische Fermente das Labferment und das Fibrinferment. Streng genommen muß das Erepsin ausscheiden, weil es in der Hauptsache auf Eiweißabbaustufen eingestellt ist. Die Erfahrungen mit den Abwehrfermenten legen die Vermutung nahe, daß z. B. das Trypsin nicht einheitlicher Natur ist. Zwar ist der Fall denkbar, daß Fermente existieren, die, wie ein Dietrich zahlreiche Schlösser zu öffnen vermag, auch ganz verschiedene Substrate abbauen, wenn diese nur der gleichen Art von Verbindungen angehören. Wahrscheinlicher ist es jedoch, daß im Trypsin Fermente verschiedener Art vereinigt sind. Im Blute treten diese Komponenten vielleicht einzeln in wirksamer Form auf.

Die Abwehrfermente sind für uns ferner,

wie schon betont, Reagentien auf den charakteristischen, typischen Bau der Bestandteile bestimmter Zellarten. Wir wollen diese Vorstellung an einem Beispiel klar machen. Großes Aufsehen erregte seinerzeit die Beobachtung, daß es einzellige Lebewesen gibt, die scheinbar Verstandestätigkeit entfalten. So sah man unter dem Mikroskop, wie das einzellige Lebewesen Vampyrella Spirogyrae von Algenfaden zu Algenfaden eilt, bis es bei einer bestimmten Algenart halt macht, um sie als Nahrungsquelle zu benützen. Man kann noch soviele verschiedene Algenarten wählen, immer wieder wird die gleiche Art gefunden! Diese auf den ersten Blick sehr überraschende Erscheinung findet ihre Erklärung ohne Zweifel in folgendem: Jedes Lebewesen verfügt über Fermente. Emil Fischer hat diese mit Schlüsseln verglichen, und das Substrat, auf das sie eingestellt sind, mit einem Schloß. Wie im allgemeinen ein bestimmter Schlüssel nur ein bestimmtes Schloß öffnet und schließt, so können bestimmte Fermente nur ein Substrat von bestimmtem Bau abbauen oder zum Aufbau verwenden.

Die Vampyrella Spirogyrae eilt nun mit ihren Fermenten, mit denen sie sich Nahrungsstoffe in geeigneter Form zurecht machen will, von Algenfaden zu Algenfaden. Überall versucht sie mit ihren „Schlüsseln" aufzuschließen. Es gelingt ihr das nur in einem bestimmten Fall, nämlich, wenn das Schloß zu den Schlüsseln paßt, d. h. wenn die Zellwand des be-

treffenden Algenfadens so beschaffen ist, daß durch die vorhandenen Fermente ein Abbau erfolgen kann. Es wird eine Bresche in die Zellwand gelegt. Der Zellinhalt liegt frei und kann nun als Nahrung dienen.

So zeigt uns dieses einzellige Lebewesen an, daß die verschiedenen Algenarten einen ganz verschiedenen Zellbau besitzen. Die Abwehrfermente ergeben das gleiche. Auch sie vermitteln uns eine Kenntnis, die wir zurzeit auf keinem anderen Wege uns verschaffen können.

Es sind umfassende Untersuchungen im Gange, um festzustellen, ob die einzelnen Zellarten eines Organismus über spezifisch eingestellte Fermente verfügen. Wir wissen, daß jede Zelle Fermente braucht, um die zugeführten Nahrungsstoffe zu zerkleinern oder aus ihnen neue Verbindungen aufzubauen. Ferner wissen wir, daß die Zelle Teile ihres Inhalts zerlegen und durch neues Material ersetzen kann. Sollten sich nicht auch hier spezifische Wirkungen ergeben? Bei den von uns nach dieser Richtung ausgeführten Versuchen wurden aus bestimmten Zellen Peptone bereitet. Es wurde dann versucht, diese mittels der entsprechenden Zellfermente abzubauen. In der Tat baute Preß- und Macerationssaft aus bestimmten Organen nur Pepton resp. Eiweiß aus den entsprechenden Geweben ab, d. h. Schilddrüsenpreßsaft zerlegte Pepton, das aus diesen Organen gewonnen worden war, nicht aber solches aus

Leber (E. Abderhalden, A. Fodor und E. Schiff). Eine Ausnahme bildet nur die Niere, deren Fermente Peptone aus den verschiedensten Organen angriffen. Vielleicht weist dieses Ergebnis auf eine neue Funktion der Niere hin. Sie hat wahrscheinlich die Aufgabe, ihr mit dem Blut zugeführte, blutfremde Stoffe zusammengesetzter Natur, die den Abwehrfermenten des Blutes entgehen, abzufangen, zu zerlegen und dadurch dem Organismus noch nutzbar zu machen. Die erwähnten Beobachtungen ergeben die Möglichkeit, daß die Nieren für die Lieferung der Abwehrfermente des Blutes in Frage kommen. Es wird von großem Interesse sein, den Gehalt erkrankter Nieren an Fermenten zu bestimmen und festzustellen, ob sie ihren Aufgaben noch gewachsen sind. Vielleicht ergeben sich aus solchen Studien neue Gesichtspunkte für die Auffassung der einzelnen Arten von Erkrankungen dieses Organs. Es muß ferner durch umfassende Studien über die Spezifität der Zellfermente als solche gelingen, zu beweisen, daß jede Zellart ihre eigene Struktur hat. Auch wird man die Zellfermente mittels des Dialysierverfahrens und der optischen Methode viel besser studieren können, als es bisher möglich war.

Die Zahl der Fragestellungen, die sich an das Mitgeteilte anschließt, ist so ungeheuer groß, daß wir uns damit begnügen wollen, nur einige anzudeuten. Einmal möchten wir gerne wissen, woher die Abwehrfermente stammen, und ob solche auch in den einzelnen Zellen selbst vor-

kommen. Es wäre z. B. denkbar, daß die Darmwand und vielleicht auch die Leberzellen stets mit bestimmten Abwehrfermenten ausgerüstet sind, um Stoffe, die, ungenügend abgebaut, das Darmepithel passieren, noch weiter zu zerlegen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß den Leukozyten in dieser Richtung eine wichtige Rolle zufällt. Sie durcheilen den ganzen Organismus. Sie sind als Schutzorgane aufzufassen. Sie sehen, bildlich gesprochen, überall nach, ob Ordnung herrscht. Manche Produkte beseitigen sie durch Aufnahme in ihren Zellleib — Phagozytose —, gegen andere senden sie Fermente aus, um sie zu zerkleinern und dadurch ihres charakteristischen Baus zu entkleiden. Endlich kommen die einzelnen Organe in Frage, wie schon erwähnt, speziell auch die Nieren.

Vor allen Dingen wird man mittels der mitgeteilten Methoden die gegenseitige Abhängigkeit der einzelnen Organe studieren können. Nehmen wir z. B. die Schilddrüse weg, dann ist vorauszusehen, daß ein anderes Organ, das in einzelnen seiner Funktionen von dieser Drüse abhängig ist, in seinem Stoffwechsel gestört wird und nun plasmafremdes Material abgibt. Dem Versagen dieses Organes folgt vielleicht ein zweites, das bisher Sekretstoffe von jenen erhalten hatte, und so enthüllt sich uns Beziehung um Beziehung.

Vielleicht läßt sich nach Untersuchung eines großen Materiales zeigen, daß Ausfallserscheinungen vorkommen, die nach den bisherigen Erfahrungen auf eine

Erkrankung eines bestimmten Organes hinweisen, während dieses in Wirklichkeit ganz normal funktioniert. Es ist nämlich folgender Fall denkbar. Wir wollen annehmen, daß das Organ B bei einer ganz bestimmten Funktion von Organ A abhängig sei. Dieses soll ganz normal arbeiten, dagegen sei B so verändert, daß es zelleigene Stoffe an das Blut abgibt. Auf solche Produkte sei das von Organ A abgegebene Sekret eingestellt. Dieses findet somit jene Stoffe, die es im Organ B beeinflussen soll, bereits im Blute vor. Es verbindet sich mit ihnen und gelangt aus diesem Grunde nicht zum Organ B. Wir beobachten dieselben Ausfallserscheinungen, wie wenn Organ A erkrankt wäre! Das Dialysierverfahren und die optische Methode würden in diesem Falle das zunächst überraschende Resultat ergeben, daß im Blutserum Abwehrfermente vorhanden sind, die auf Bestandteile von Organ B eingestellt sind, während solche, entgegen der Erwartung, die auf Bestandteile des Organes A passen, gänzlich fehlen würden! Organ A versagt eben nur scheinbar, weil infolge einer primären Dysfunktion des Organes B die Sekretstoffe ihr Ziel nicht an der richtigen Stelle erreichen. Sie werden vorher abgefangen!

Wir wollen nicht unerwähnt lassen, daß vielleicht öfter, als man annimmt, im Blute plasmafremde Stoffe kreisen. Wir denken dabei vor allem an zerfallende Formelemente des Blutes. Daß bei anscheinend ganz normalen Tieren auf Bestandteile der roten Blutkörperchen eingestellte Fermente vorkommen, beweist

die Tatsache, daß z. B. von Pferden und Rindern rund 40% aller untersuchten Tiere einen Abbau von Eiweiß, das aus Formelementen stammte, ergaben (E. Abderhalden und A. Weil). Schlagend für die wahrscheinliche Ursache dieser Erscheinung sind folgende Versuche. Es wurde einem Kaninchen Blut entnommen. Das Serum baute kein einziges blutfreies Organ ab. Auch die bluthaltigen — es genügen Spuren von Blut — blieben unabgebaut. Nun wurde dem gleichen Tiere ohne jede weitere Behandlung nach zwei Tagen wieder Blut entnommen. Wieder ergab das Serum mit den blutfreien Organen keinen Abbau. Dagegen fiel die Reaktion bei allen bluthaltigen Organen positiv aus! Es war sicher nicht Organeiweiß abgebaut worden, sondern das im Gewebe enthaltene Blut. Das Erscheinen von Abwehrfermenten nach der Blutentnahme ist ohne Zweifel auf die dabei sicher auftretende Zerstörung von roten Blutkörperchen zurückzuführen. Sollte nicht auch die Resorption des die Gefäßwände verschließenden Fibrinpfropfes auf Abwehrfermente zu beziehen sein und diese vielleicht auch an der Organisation von Thromben teilhaben?

Durch Einspritzung von hämolytischem Blut lassen sich auch Abwehrfermente erzeugen, die Blutkörpercheneiweiß abbauen. Damit ist eine Fehlerquelle aufgedeckt, die nicht hoch genug angeschlagen werden kann. Nur absolut blutfreie Organe ergeben eindeutige Resultate. Besonders häufig trifft man bei Karzinom auf Abwehrfermente, die Blutkörperchen-

eiweiß abbauen. Jeder, auch der kleinste Bluterguß in den Geweben, wird leicht dieser Art von Abwehrfermenten rufen!

Auf dem Gebiete der Pathologie gibt es kein Gebiet, das sich nicht zur Erforschung mit den gegebenen Methoden eignen würde. Wir wollen einige erwähnen. Zunächst kann man versuchen, mittels auf bestimmte Zellarten eingestellter Abwehrfermente auf Organe zu fahnden, die blut- resp. plasmafremde Stoffe abgeben. Es wird dies dann der Fall sein, wenn ein bestimmtes Organ seinen sonst normalen Stoffwechsel nicht vollständig zu Ende führt. Es ist jedoch auch der Fall möglich, daß Abbaustufen oder Sekretstoffe gebildet werden, die an und für sich fremdartig sind. Ob auch quantitative Verhältnisse ausschlaggebend sein können, muß die Zukunft lehren. Es wäre möglich, daß ein ganz normal zusammengesetzter Sekretstoff auch dann plasmafremd wirken kann, wenn er in zu großer Menge ins Blut übergeht.

Man wird auch in pathologischen Fällen durch Verfolgung einer bestimmten Erkrankung feststellen können, in welchen Wechselbeziehungen die einzelnen Organe zueinander stehen. Man beobachtet vielleicht, daß anfangs nur ein Organ eine Dysfunktion zeigt. Bald folgt ein anderes nach usw.

Man wird auch therapeutische Studien machen können. Hat eine therapeutische Maßnahme ein Verschwinden der Abwehrfermente zur Folge, dann

wird man die Therapie anders zu beurteilen haben, als wenn diese nicht weichen.

Ein weites Gebiet stellen alle Fälle von Degenerationen dar, wie Muskel- und Nervendegeneration. Ferner Prozesse, bei denen es zur Bildung von Zerfallsprodukten aller Art kommt, eitrige Einschmelzung von Geweben, Resorption von Exsudaten, von Blutergüssen, von Thromben usw.

Ein besonders umfassendes Gebiet stellen natürlich die Infektionskrankheiten. Man wird einerseits festzustellen haben, ob Abwehrfermente gegen die betreffenden Mikroorganismen zugegen sind, und ferner, ob das befallene Gewebe vom Blutserum abgebaut wird. Einmal können die Mikroorganismen das Gewebe — ihren Nährboden — in ganz eigenartiger, körperfremder Art abbauen und dadurch plasmafremde Abbaustufen bewirken, oder es wird das geschädigte Gewebe so verändert, daß es die normalen Stoffwechselprozesse nicht mehr einhalten kann. Eine Fülle von Beobachtungen sind auf diesem Gebiete zu erheben.

Erwähnt sei, daß festgestellt worden ist, daß bei Miliartuberkulose Abwehrfermente gegen Tuberkelbazillen vorhanden sind. Es scheint, daß das Serum von tuberkulösen Rindern nur den bovinen Typus abzubauen vermag. Käsig verändertes Lungengewebe wurde vom Serum von Tieren, die an Miliartuberkulose litten, nicht abgebaut, wohl aber von

solchen, die käsige Pneumonie aufwiesen. Diese mit Unterstützung von Andryewsky an Rindern und Kühen ausgeführten Versuche ermuntern zu weiteren Studien.

Bei dieser Gelegenheit sei darauf hingewiesen, daß das Dialysierverfahren zum Nachweis von Abwehrfermenten den großen Vorteil bietet, entstandene Abbaustufen toxikologisch zu prüfen. Man kann das Dialysat, das ja die Abbaustufen enthalten muß, direkt oder nach erfolgtem Einengen bei niederer Temperatur und vermindertem Druck zu Tierversuchen aller Art verwenden. Es ist bedauerlich, daß auf diesem Gebiete noch fast keine Untersuchungen ausgeführt worden sind.

Sind auf bestimmte Mikroorganismen eingestellte Fermente nachgewiesen, dann ergibt sich ganz von selbst die Fragestellung, welche Bedeutung den Abwehrfermenten im speziellen Falle zukommt. Sie können schützend wirken. Es ist jedoch auch möglich, daß sie es sind, die die giftig wirkenden Stoffe erst beim Abbau der plasmafremden Stoffe erzeugen. Das Ferment kann nicht „wissen", was für Folgen auftreten, wenn es ein bestimmtes Substrat zerlegt. Vielleicht war das angegriffene Substrat ganz harmlos für den Organismus, und es entstehen erst beim Abbau schädigende Stoffe.

Ergibt die weitere Forschung, daß der tierische Organismus sich mit Erfolg mittels bestimmter Fermente verteidigt, dann ist ein

Weg zur Therapie gegeben. Man wird durch direkte Zufuhr der betreffenden Mikroorganismen oder bestimmter Teile von ihnen Abwehrfermente, die auf sie eingestellt sind, erzeugen und versuchen, diese mit dem Serum zu übertragen. Wir können genau feststellen, wann die Abwehrfermente zur Stelle sind.

Ein besonders schönes Versuchsobjekt scheint mir die Thrombose zu sein, die man vielleicht durch entsprechend eingestellte Fermente wirksam angreifen und zum Einschmelzen bringen kann.

Wichtig ist die folgende Beobachtung: Wird einem Tiere zum ersten Male Eiweiß in die Blutbahn gebracht, dann findet man bei intravenöser Zufuhr nach zirka einem Tage zum ersten Male Abwehrfermente. Wiederholt man die Zufuhr nach etwa einem Monat, nachdem die Abwehrfermente wieder verschwunden sind, dann treten die Abwehrfermente bedeutend früher auf. (A. u. Schiff.) Sollte nicht die Immunität zum Teil darauf beruhen, daß der Organismus rascher als sonst Abwehrfermente mobil machen kann?

Von den gegebenen Gesichtspunkten aus läßt sich gewiß unter anderem auch die Syphilis studieren. Einerseits kommen die befallenen Gewebe und andererseits die Spirochäten als zu prüfende Substrate in betracht. Selbstverständlich sind auch Abwehrfermente im Serum zu vermuten, die Fette, Kohlehydrate, Nukleoproteide usw. abzubauen vermögen. Der Nachweis von proteolytischen Abwehrfermenten bedeutet nur einen speziellen Fall.

Wir haben diesen herausgegriffen, weil zurzeit keine Methoden existieren, um lipolytische, amylolytische Fermente, kurz die auf die genannten Zellbestandteile eingestellten Fermente eindeutig nachzuweisen, es sei denn, daß man größere Serummengen zur Verfügung hat. Wir sind damit beschäftigt, die Untersuchung auch auf andere Fermente auszudehnen.

Wir wollen am Beispiel der Infektionskrankheiten etwas eingehender erörtern, wie wir uns das Verhältnis der Mikroorganismen zum Zellstaat des Wirtes vorstellen.

Kehren wir zu der eingangs entwickelten Vorstellung zurück, wonach der Organismus unter normalen Umständen ein in sich abgeschlossenes Ganzes vorstellt. Wir haben bereits betont, daß die Harmonie sämtlicher Vorgänge innerhalb des ganzen Zellstaates gestört wird, sobald sich fremdartige Zellen, Gebilde, die ihren eigenen Stoffwechsel und ihren eigenen Bau besitzen, ansiedeln. Diese Zellen wollen einerseits ernährt sein, andererseits geben sie Stoffwechselendprodukte und vielleicht auch Sekretstoffe mannigfacher Art nach außen ab. Damit sie das ihnen zunächst zellfremde Nährmaterial, das dem Wirte angehört, benutzen können, müssen auch sie Fermente besitzen, um es zu erschließen. Es wäre denkbar, daß die Stoffe des Wirtes zunächst in die Zelle aufgenommen und dann in dieser verarbeitet würden. Wahrscheinlicher ist es, daß die sich ansiedelnden Zellen Fermente nach außen abgeben, die den Nährboden in der Umgebung zerlegen und so

zur Aufnahme vorbereiten. Die entstandenen Abbaustufen werden dann von der Zelle übernommen. Ein Umbau muß auf alle Fälle eintreten, speziell dann, wenn die Stoffe zum Aufbau neuer Zellen dienen sollen. Untersuchungen, die mit verschiedenen sog. Toxinen angestellt worden sind, haben ergeben, daß unzweifelhaft in diesen spaltende Agentien vorhanden sind. Doch sprechen diese Versuche nicht eindeutig dafür, daß die Mikroorganismen Fermente aussenden, weil schwer zu entscheiden ist, ob die sog. Toxine des Handels einheitliche Produkte darstellen und vor allem immer nur Sekretstoffe enthalten.

Vorbedingung für die Existenzmöglichkeit von Mikroorganismen innerhalb eines bestimmten, ihnen zunächst fremden Zellstaates ist somit das Vorhandensein von Fermenten, die es ihnen ermöglichen, aus den zell- und bluteigenen Stoffen des Wirtes für sie verwendbare Nahrungsstoffe zu bilden. Hier kommen ohne Zweifel Beziehungen zwischen der Konfiguration der Fermente und der Substrate in schärfster Weise zum Ausdruck. Wie oft mag ein Mikroorganismus in den Organismus hineingelangen und einzig deshalb erliegen, weil er nicht imstande ist, auf dem vorhandenen Nährboden sich zu ernähren! In anderen Fällen kann er sich ansiedeln, weil vorhandene Substrate durch seine Fermente erschlossen werden können! Sind die Substanzen aufgebraucht und werden keine der gleichen Art vom Wirte an Ort und Stelle nachgeliefert, dann sind den

Mikroorganismen die Existenzbedingungen entzogen. Sie gehen zugrunde oder sie müssen eine neue „Weide" aufsuchen. Es mag wohl auch in vielen Fällen der Fall eintreten, daß die Zellen des Wirtes die vom Mikroorganismus ausgesandten Fermente abfangen oder sonst unwirksam machen und auf diesem Wege den Eindringlingen ihre Existenz erschweren oder ganz vernichten.

Wie empfindlich die einzelnen Organismen in bezug auf die Nährsubstrate sind, das ergeben die zahlreichen Laboratoriumsbeobachtungen über die Züchtung der verschiedenartigsten Mikroorganismen. Wir wissen, daß manche von ihnen nur gedeihen, wenn ganz bestimmte Substrate geboten werden. Daß eine Veränderung des Nährmediums für bestimmte Lebewesen die Existenzbedingung aufhebt, beweist in schönster Weise die Beobachtung, daß die Infektion mit Trichophytonpilzen zur Zeit der Pubertät von selbst ausheilt. Offenbar werden die Zellen der Haut mit dem Eintritt der Geschlechtsreife so verändert, daß das Substrat des Wirtes — die Bestandteile der Haut — dem Pilze als Nährmittel nicht mehr zugänglich ist. Von diesem Gesichtspunkte aus können wir uns wohl vorstellen, daß Medikamente und sonstige therapeutische Maßnahmen eine Heilwirkung ausüben, ohne auf bestimmte Zellarten, die im tierischen Organismus als Parasiten leben, direkt einzuwirken. Sie brauchen nur die für das betreffende Lebewesen not-

wendigen Existenzbedingungen durch Veränderung des Nährsubstrates zu vernichten. Es ist denkbar, daß bestimmte Mittel bestimmte Zellen so verändern, daß deren Bestandteile nicht mehr als Nährmaterial für die betreffenden Organismen in Betracht kommen.

Der Umstand, daß die körperfremden Zellen, um ihre Existenz weiterführen zu können, und vor allen Dingen um ihre Art zu erhalten, auf Nährmaterialien mannigfaltigster Art angewiesen sind, gibt uns einen Einblick in die Art der Beeinflussung des Wirtes durch diese Parasiten. Sie können einmal durch die einfache Wegnahme von Nährsubstraten schädigend wirken. Ferner können bei der vorbereitenden Zerlegung des Nährmateriales Zwischenstufen entstehen, die dem Organismus Schaden zufügen. Wir können uns wohl vorstellen, daß bestimmte Zellarten über Fermente verfügen, die bestimmte Substrate in ganz charakteristischer Weise abbauen und z. B. Abbaustufen liefern, die den Zellen des Wirtes ganz fremd sind. Das gleiche Substrat kann in der mannigfaltigsten Weise zu den einfachsten Bausteinen abgebaut werden. Die Vorstellung eines atypischen Abbaues von körper-, zell- und plasmaeigenen Stoffen durch die Fermente von fremdartigen Zellen eröffnet die Möglichkeit, daß Mikroorganismen, ohne von sich aus an und für sich giftige Stoffe in den Kreislauf zu bringen, einzig

und allein dadurch schädigend wirken, daß sie aus dem Materiale des Wirtes durch fermentativen Abbau Produkte bilden, die schädigend in den Stoffwechsel des Wirtes eingreifen. Es braucht sicher nicht in jedem Fall der Giftstoff, das sog. Toxin, in der Zelle des Mikroorganismus selbst zu entstehen. Es kann vielmehr auch außerhalb der Zelle durch ausgesandte Fermente gebildet werden. Bei der Zuführung von artfremdem resp. plasmafremdem Materiale hatten wir ebenfalls mit Abbaustufen zu rechnen, die dem Organismus fremdartig sind und eine schädigende Wirkung entfalten können. In diesem Falle ist das fremdartige Substrat die Ursache der Entstehung von struktur- und konfigurationsfremdem Material. Bei der Invasion von Bakterien haben wir dagegen eine Zerlegung von körper-, plasma- und zelleigenem Material, jedoch erfolgt hier der Abbau durch Fermente, die vielleicht anderer Art sind. Die Ursache der Entstehung von körperfremdem Abbaumaterial ist somit hier nicht auf das Substrat, sondern auf die Art der Fermente zurückzuführen. Es ist wohl möglich, daß es mit der Zeit gelingen wird, diesen fermentartigen, von den Parasiten ausgesandten Agentien im tierischen Organismus nachzuspüren. Vorläufig müssen wir uns damit begnügen, auf die Möglichkeit einer durch einen solchen Abbau herbeigeführten Schädigung hinzuweisen.

Die fremdartigen Zellen können ferner dadurch schädigend auf den Organismus ein-

wirken, daß sie innerhalb des Körpers zerfallen. Stirbt eine solche Zelle, dann kommt Material in den Kreislauf, das fremdartig ist. Wir können diesen Vorgang mit der parenteralen Zufuhr körperfremden und plasmafremden Materiales vergleichen. Der Organismus wird sich ohne Zweifel auch in diesem Falle in der Weise gegen dieses ihm vollständig fremdartige Substrat wehren, daß er es durch weitgehenden Abbau seiner spezifischen Struktur beraubt. Wir hätten dann vollständig analoge Verhältnisse vor uns, wie bei der parenteralen Einführung verschiedenartiger Substanzen, und wie bei dem Eindringen von für das Blutplasma fremdartigen Chorionzottenzellen in die Blutbahn. Die Reaktion wäre überall dieselbe. Auch hier kann der Fall eintreten, daß der Organismus beim Abbau dieser Substanzen Abbaustufen erzeugt, die an und für sich schädigend wirken. Es käme dann von Fall zu Fall hauptsächlich darauf an, ob diese Zwischenstufen nur in geringer Menge auftreten und rasch weiter abgebaut werden, oder aber, ob der Organismus unter bestimmten Umständen vielleicht im Abbau stockt, sei es, daß die Abbaustufen nicht rasch genug weiter zerlegt oder entfernt werden, sei es, daß ein Mangel an dem Ferment vorhanden ist, das den Abbau weiterführt. Wir können uns wohl vorstellen, daß der Abbau der Leibessubstanz toter Mikroorganismen ohne direkte Beteiligung der Mikroorganismen selbst die mannigfachsten Störungen im Gefolge haben kann. Es wäre damit eine zweite Störung im harmonischen Ablauf des gesamten

Stoffaustausches des Wirtes gegeben, ohne daß die Mikroorganismen als solche eine direkte Wirkung entfalten würden.

Schließlich ergibt sich noch die Möglichkeit, daß bestimmte Mikroorganismen in sich selbst giftige Stoffe erzeugen und nach außen abgeben. Es ist zurzeit noch sehr fraglich, wie man diese Stoffe auffassen soll. Handelt es sich um Stoffe, die im Stoffwechsel der Mikroorganismen selbst eine Rolle spielen, oder aber sind Agentien vorhanden, die nach außen abgegeben den Nährboden des Mikroorganismus in bestimmter Weise, z. B. durch Abbau oder Umbau in bestimmter Weise beeinflussen sollen. Es wäre wohl denkbar, daß bestimmte Mikroorganismen über Agentien verfügen, die in der Lage sind, einen bestimmten Nährboden in bestimmter Weise umzustimmen. Viele Beobachtungen aus der Pathologie haben gezeigt, daß bestimmte Mikroorganismen zur Vorbereitung des Nährbodens einer sog. Mischinfektion bedürfen, d. h. bestimmte Bakterien verändern die Zellsubstanz des Wirtes derartig, daß nun eine bestimmte andere Bakterienart Bedingungen vorfindet, die für ihr Weiterleben günstig sind. Es scheint, daß auch für bestimmte Geschwulstarten, Sarkom und Karzinom, eine Vorbereitung des Nährbodens durch bestimmte Stoffe in manchen Fällen von großer Bedeutung ist. Man wird in Zukunft all diesen Möglichkeiten mehr Bedeutung beilegen müssen. Wenn es gelänge, die Bedingungen, unter denen bestimmte Bakterien leben

können, noch besser abzugrenzen, als es bis jetzt der Fall ist, und zwar auf Grund eingehender Studien der Zusammensetzung des Nährbodens, dann würde man ohne Zweifel in die Lage kommen, viel zielbewußter therapeutisch einzugreifen. Ferner wäre es dann möglich, den Begriff der schädigenden Wirkung bestimmter Bakterienarten viel besser zu formulieren, als es zurzeit der Fall ist. Leider wird es kaum möglich sein, hier mit direkten Methoden einzugreifen, es sei denn, daß es gelingen würde, die einzelnen Mikroorganismen auf Substraten zu züchten, über deren Zusammensetzung wir ganz genau orientiert sind. Die Fortschritte auf dem Gebiete der Chemie der verschiedenen Zellbausteine und der Nahrungsstoffe führen uns diesem Ziele zwar immer näher, es ist jedoch noch ein großer Weg zurückzulegen, ehe wir über den Aufbau bestimmter Eiweißstoffe, bestimmter Phosphatide und Nukleoproteide usw. so genau orientiert sind, daß wir neben Strukturunterschieden auch Unterschiede in der Konfiguration in die Wagschale werfen können. Werden wir erst einmal so weit sein, dann wird sich auch die Möglichkeit ergeben, den Begriff der Disposition durch bestimmte Tatsachen zu ersetzen.

Die vorliegenden Gedankengänge sollen nur zeigen, daß wir bei der Frage nach den Schädigungen, die Bakterien im Wirte ausüben, nicht nur die Bakterien als solche betrachten dürfen, sondern, daß mit Erfolg ihr gesamter Stoffwechsel in den Vordergrund gerückt wird.

Nicht die Bakterien allein und die sog. Toxine kommen bei der ganzen Frage nach den Immunitätsreaktionen in Betracht, sondern wahrscheinlich in allererster Linie Stoffwechselzwischenprodukte und Abbaustufen, die zum Teil wenigstens ganz außerhalb der betreffenden Zellen entstehen. Vor allen Dingen kommt auch der Bau des Lebewesens in Betracht. Der Kampf des Wirtes richtet sich nicht nur gegen den lebenden Mikroorganismus, sondern auch gegen die beim Zerfall des toten Lebewesens sich bildenden Bruchstücke und vor allen Dingen auch gegen die bei der Vorbereitung des Nährbodens entstehenden Zwischenprodukte. Überall wird der Organismus mit seinen Fermenten eingreifen und versuchen, alles Struktur- und Konfigurationsfremde und auch das im physikalischen Sinne Fremdartige ab- und umzubauen. Je mehr ihm das gelingt, um so mehr wird er den Mikroorganismen die Existenzbedingungen nehmen und die eigenen Zellen vor den schädigenden Wirkungen dieser Substanzen bewahren.

Wir kommen somit zum Schlusse, daß wenigstens ein Teil der Abwehrmaßregeln des Organismus gegen Infektionen aller Art auf der Mobilmachung von Fermenten beruht, um das fremdartige Material — seien es nun Stoffwechselzwischen- oder -endprodukte, oder beim Zerfall von Zellen frei werdende Bestandteile — möglichst rasch seines spezi-

fischen, für den Organismus — den Wirt — fremdartigen Baues zu entkleiden. Sicher helfen hierbei noch andere Prozesse mit. Es werden die Abbaustufen oxydiert, reduziert, methyliert, azetyliert, benzoyliert usw. und ohne Zweifel auch in der mannigfaltigsten Weise mit verschiedenen Verbindungen gekuppelt. Die Abwehrfermente bereiten das körperfremde Material in geeigneter Weise vor, damit die einzelnen Körperzellen dann mit speziellen Prozessen eingreifen können. Die Fermente werden bei all diesen Vorgängen nicht verändert. Sie gehen vorübergehend mit dem zu verändernden Substrate eine Bindung ein. Ist der Abbau durchgeführt, dann steht das Ferment wieder zur Verfügung, um neue Reaktionen — vor allem Spaltungen — einzuleiten. Eine Überproduktion von Fermenten als Antwort auf das Eindringen von fremdartigen Stoffen ist somit nicht notwendig.

Man könnte gegen die Hervorhebung der erwähnten Schutzmaßnahmen des Organismus gegen das Eindringen körper-, plasma- und zellfremden Materiales einwenden, daß mit der Feststellung von Fermenten im Blutplasma, und mit der Annahme, daß solche bei Infektionskrankheiten eine bedeutsame Rolle spielen, wenig gewonnen sei, denn die Fermente als solche sind uns unbekannt. Wir wissen nichts über ihren Aufbau, ihre Natur und ihre spezielle Wirkungsweise. Wir erkennen die Fermente nur an ihrer Wirkung. Der Umstand, daß sie in spezifischer Weise auf be-

stimmte Substrate eingestellt sind, ermöglicht ihren Nachweis. Wir erblicken in der Erkenntnis, daß Fermente bei den Abwehrmaßregeln des tierischen Organismus gegen fremdartiges Material eine bedeutsame Rolle spielen, insofern einen Fortschritt, als dadurch Vorgänge experimentell verfolgbar sind, die wir auch unter normalen Verhältnissen in den einzelnen Körperzellen antreffen. Die Zelle bereitet mit Hilfe von Fermenten fortwährend das ihr zugeführte plasmaeigene Nährmaterial in geeigneter Weise zu, sei es, daß ein weiterer Abbau zu vollziehen oder eine Synthese einzuleiten ist. Die Fermente sind die Werkzeuge der Zellen, um das Brennmaterial in geeignete Form zu bringen, um den Bau der Zelle zu zimmern und um mancherlei Stoffe zu bereiten, die als Sekret im gesamten Organismus irgendeine bestimmte Rolle zu spielen haben. Macht der Organismus Abwehrfermente mobil, dann vollziehen seine Zellen nichts vollständig Neuartiges. Ein gewohnter Prozeß wird auf den speziellen Fall übertragen. Die Fermente werden dem neuartigen Substrat angepaßt, und wenn es erforderlich ist, nach außen — in die Blutbahn — abgegeben. So reiht sich diese Art der Verteidigung der Zelle gegen fremdartige Stoffe unmittelbar an gewohnte Vorgänge des Zellstoffwechsels an — ein Ziel, das Paul Ehrlich bei all seinen Forschungen immer in den Vordergrund seiner Forschungen gestellt hat. Gleichzeitig gibt eine sorgfältige Analyse der durch die Fermente bewirkten Prozesse die Möglichkeit, viel eindeutiger als

es bisher der Fall war, festzustellen, welcher Art die durch die Anwesenheit körperfremder Zellen bewirkten Schädigungen sind. Bald ist der Parasit aktiv beteiligt, bald nur passiv und bald ist sein Einfluß ein mannigfaltiger.

Der Nachweis, daß bei den Verteidigungsmaßnahmen der tierischen Zellen gegen fremdartige Stoffe Fermente eine wichtige Rolle spielen, eröffnet der experimentellen Forschung neue Bahnen. Wird es auch noch lange nicht gelingen, die Natur der Fermente aufzuklären, so bietet sich doch von Fall zu Fall die Möglichkeit, die zweite Unbekannte, nämlich das Substrat, immer mehr auszuschalten. Je weiter unsere Kenntnis der Zusammensetzung und des Aufbaues der Nahrungsstoffe und der Zellbestandteile fortschreitet, um so mehr kommen wir in die Lage, Substrate bekannter Struktur verwenden zu können. Mit diesen können wir in viel sicherer Weise den Fermenten nachspüren und feststellen, in welcher Art sie ein bestimmtes Produkt abbauen. Wir werden die einzelnen Abbaustufen festhalten und ihre Eigenschaften studieren können und so allmählich in die Geheimnisse der Folgen von Infektionskrankheiten und die Grundlagen der Immunitätsreaktionen eindringen.

Es gibt auf dem Gebiete der Biologie kaum eine reizvollere Aufgabe, als zu erforschen, wie der Organismus sich verteidigt, wenn in den harmonischen, bis in die kleinsten Einzelheiten in feinster Weise geregelten Stoffwechsel fremde Elemente störend ein-

greifen. In diesen Problemen treffen sich die mannigfaltigsten, den Zellstoffwechsel betreffenden Fragestellungen. Je weiter der Biologe die Grenzen seines Forschungsgebietes zieht, je mehr er allgemeinen Erscheinungen nachgeht, um so mehr darf er hoffen, für das Studium spezieller Vorgänge neues Rüstzeug zu gewinnen und neue Wege zu finden. Das Auftreten der Abwehrfermente im tierischen Organismus beim Eindringen von für seinen Körper oder auch nur für einzelne seiner Zellen oder das Blut fremdartigen Materiales, gibt uns Ausblicke auf manche Probleme der Pathologie und speziell der Immunitätsforschung. Jede Annäherung von scheinbar heterogenen Gebieten durch Beobachtungen, die gemeinsame Reaktionen und Vorgänge vermuten lassen, muß mit Freude begrüßt werden. Ergibt sich doch dann die Möglichkeit, daß beim Austausch der mit ganz verschiedenartiger Methodik und verschiedenen Fragestellungen erhaltenen Ergebnisse weite Ausblicke auf grundlegende Eigenschaften der Zellen verschiedener Abkunft sich eröffnen.

Die größte Bedeutung werden fortgesetzte Beobachtungen an einem Falle bei einer bestimmten Erkrankung haben. Es wäre verkehrt, wollte man z. B. hundert Fälle von Tuberkulose, von Paralyse, von Dementia praecox usw. untersuchen, ohne das klinische Bild eingehend zu berücksichtigen. Vor allem wird man bestimmte Krankheitstypen dauernd in ihren verschiedenen Stadien beobachten müssen. So wird z. B.

die Epilepsie vor, während und nach dem Anfall, zur Zeit von Remissionen usw. zu untersuchen sein.
Auch das normale Individuum bietet Möglichkeiten zu derartigen Studien, es sei an die Pubertät, das Klimakterium usw. erinnert.

Ein weiteres wichtiges Gebiet stellen all die verschiedenen Formen von Nephritis dar. Ist die Niere in den einzelnen Fällen beteiligt oder scheidet sie nur blutplasmafremdes Eiweiß aus, d. h. spielt sie zunächst nur eine passive Rolle? Die folgende Beobachtung illustriert einen solchen Fall. Serum von einer an Nephritis gravidarum leidenden Patientin baute Plazentaeiweiß und -pepton fast gar nicht ab. Das Drehungsvermögen des Serums war auffallend hoch. Wurde dieses Serum mit solchem von einer normalen Schwangeren zusammengebracht, dann trat eine Änderung der Drehung des Gemisches ein. Daß ein Abbau vorlag, zeigte auch der entsprechende Dialysierversuch. Jedes Serum, für sich dialysiert, ergab keine Eiweißabbauprodukte. Wurden die beiden Sera — dasjenige des Falles von Nephritis gravidarum und das der normalen Schwangeren — zusammen der Dialyse unterworfen, dann trat im Dialysat Pepton auf. Dieser Fall ist offenbar, wie folgt, zu erklären.

In das Blut sind, wie bei jeder Schwangerschaft, plasmafremde Stoffe und zwar in diesem Falle Proteine gelangt. Normalerweise werden diese Verbindungen durch Abbau mittels der Abwehrfermente entfernt. Bei der Patientin mit Nephritis gravidarum war der Abbau

offenbar sehr mangelhaft. Infolgedessen häuften sich die plasmafremden Proteine an. Sie wurden schließlich durch die Niere entfernt.

Mit dieser Beobachtung decken sich Befunde von Aschner recht gut, der fand, daß das bei Eklampsie im Harn auftretende Eiweiß vom Serum Schwangerer abgebaut wird, während das nicht der Fall ist, wenn man Eiweiß von einem Fall von gewöhnlicher Nephritis zum Versuche verwendet. Selbstverständlich genügen Spuren des spezifisch gebauten Eiweißes, um einen Abbau mittels spezifisch eingestellter Fermente in Erscheinung treten zu lassen. Man darf natürlich nicht aus der Tatsache, daß Schwangerenserum sich gegenüber bestimmtem Harneiweiß ganz spezifisch verhält, schließen, daß das gesamte ausgeschiedene Protein einem bestimmten Typus angehört. Es kann die Eklampsie mit einer gewöhnlichen Nephritis gepaart sein oder diese im Gefolge haben!

Jede einzelne Albuminurie ergibt analoge Probleme. Kann das Serum das Harneiweiß abbauen oder baut es Nierengewebe ab? Wird normales Nierengewebe abgebaut oder nur pathologisch verändertes? Hier sei auch noch erwähnt, daß die Bestimmung des Drehungsvermögens des Serums allein schon zu mannigfaltigen wichtigen Beobachtungen führen kann! Sollte es keine Hyper- und Hypoproteinämie geben? Gibt es eine Albuminurie, die ausschließlich auf einer Heteroproteinämie beruht? Wahrscheinlich stellen

die Bence Jonessche Albuminurie und die reine Schwangerschaftsalbuminurie solche Fälle dar. Selbstverständlich wäre es unrichtig, würde man solche Arten von Albuminurie als durch Nephritis bedingt bezeichnen.

Hervorgehoben sei in diesem *Zusammenhange*, daß gewiß die Eklampsie und die Schwangerschaftstoxikosen ein dankbares Gebiet zur Erforschung der speziellen Verhältnisse abgeben. Bis jetzt scheint es, als ob die Eklampsie prognostisch um so ungünstiger ist, je mangelhafter der Abbau der blutplasmafremden Proteine ist. Selbstverständlich darf man aus dieser Beobachtung noch keine weitgehenden Schlüsse ziehen. Es ist durchaus nicht gesagt, daß das Entscheidende bei der Eklampsie der mangelhafte Abbau der plasmafremden Stoffe ist. Es ist wohl möglich, daß dieser erst sekundär bedingt ist. Bemerkenswert ist der Umstand, daß bei Eklampsie sicher eine Dysfunktion der Leber festgestellt werden konnte. Bei zwei Fällen — die einzigen, die nach dieser Richtung untersucht worden sind! — ergab sich auch eine Dysfunktion der Schilddrüse.

Sehr geeignete Gebiete sind ferner die Geschwulstbildungen. Vor allem das Karzinom dürfte zu blutplasmafremden Stoffen und damit zu Abwehrfermenten führen. Eigene Erfahrungen haben gezeigt, daß das Serum von Karzinomträgern gekochtes Karzinomgewebe abbaut, dagegen nicht Plazenta. Umgekehrt konnte nie ein Abbau von Karzinom durch das Serum

von Schwangeren beobachtet werden. Nach unseren Erfahrungen dürfte eine Frühdiagnose des Karzinoms möglich sein. Ferner wird vielleicht die Methode von Bedeutung für die Kontrolle der therapeutischen Maßnahmen bei Karzinom, seien sie nun operativer oder sonstiger Art. Vierzehn Tage bis drei Wochen nach dem Verschwinden der Karzinomzellen müßten nach den sonstigen Erfahrungen die auf Krebsgewebe eingestellten Fermente verschwunden sein.

Endlich sei noch der Stoffwechselerkrankungen gedacht und all jener Erscheinungen, die ätiologisch ganz unklar sind, wie z. B. zahlreiche Dermatosen, ferner die sympathische Ophthalmie usw. Hier muß Organ für Organ durchgeprüft werden, bis man auf eines trifft, für das Abwehrfermente auffindbar sind. Sehr interessant wird sich ferner das exakte Studium der sog. Nährschäden der Säuglinge von den gegebenen Gesichtspunkten aus gestalten.

Gewiß wird man auch imstande sein, experimentell und mittels der klinischen Beobachtung die Angriffspunkte bestimmter Gifte, wie Blei, Nikotin, Alkohol (Methyl-, Äthylalkohol usw.), Äther, Chloroform, Morphium usw., festzustellen. Man wird primäre und sekundäre Schädigungen abgrenzen und manches neue Licht in Fragen der Toxikologie und Pharmakologie hineintragen können.

Zum Schlusse wollen wir einen Überblick über

jene Forschungen geben, die seit dem Erscheinen der ersten Auflage dieses Buches erschienen sind. Wir selbst verfügen über mehr als 500 Fälle von Differentialdiagnosen zwischen Schwangerschaft und Nichtschwangerschaft. Es waren unter diesen Fällen Komplikationen aller Art vorhanden — Salpingitis, Karzinom, Myom, Parametritis, Tuberkulose usw. Mit Ausnahme eines unklaren Falles von wahrscheinlichem Abort ist keine Fehldiagnose gestellt worden. Ferner sind 42 Fälle von Karzinom geprüft worden. Das Serum von Karzinomkranken baute das gleichartige, gekochte Karzinom ab, dagegen nie Plazentagewebe.

Es sei gleich hier bemerkt, daß man sich bei derartigen Versuchen nie auf ein bestimmtes gekochtes Organ allein verlassen darf. Der große Vorteil der ganzen Untersuchungsart ist der, daß man jeden Fall durch Kontrollversuche vollständig sicherstellen kann. Man wird z. B. Plazenta stets auch mit Serum von sicher nicht graviden Personen und auch von Männern prüfen. Ferner wird man immer wieder alle möglichen Organe der Einwirkung eines bestimmten Serums aussetzen.

Die S e r o d i a g n o s t i k d e r S c h w a n g e r s c h a f t ist bis jetzt von zahlreichen Forschern[1]) mit Erfolg angewandt worden. Während viele Forscher mit uns der Ansicht sind, daß die bei der Schwangerschaft auf-

[1]) Vgl. das Literaturverzeichnis.

tretenden Abwehrfermente spezifisch auf Plazentaeiweiß eingestellt sind, glauben einige Autoren, daß eine streng spezifische Wirkung nicht vorliegt. Es bedeuten sicher die positiven Ergebnisse mehr als die negativen!

Wir sind so fest durch die eigenen Erfahrungen von der Zuverlässigkeit der Methoden überzeugt, daß wir nicht anstehen, zu verlangen, daß niemand mit dem Dialysierverfahren und der optischen Methode sich an Fälle aus dem Gebiete der Pathologie heranwagen soll, der nicht den Nachweis erbracht hat, daß er in annähernd 100 Proz. der Fälle richtige Diagnosen bei Schwangeren und vor allem Nichtschwangeren mit Plazenta als Substrat stellen kann. Versagt die Technik des Untersuchers schon bei diesem Anwendungsgebiet, dann ist damit bewiesen, daß er die Methoden nicht beherrscht. Ohne diesen Ausweis sollten keine speziellen Untersuchungen begonnen werden. Kein gewissenhafter Forscher wird irgend eine Methode verwenden, ohne vorher auf irgend eine Weise festgestellt zu haben, daß er sie beherrscht. **Die Diagnostik der Schwangerschaft ist dieser Prüfstein!**

Eine weitere wichtige Regel ist die, daß niemals vorhandene Theorien wegleitend sein dürfen. Die Annahme einer spezifischen Wirkung der Abwehrfermente ist erst auf Grund der Ergebnisse der Versuche gemacht worden. Sie muß noch durch umfassende Untersuchungen gestützt werden.

Niemals gebe man ein endgültiges Urteil über einen Fall ab, ehe er nicht klinisch absolut festgestellt ist. Die Schwangerschaft ergibt in dieser Hinsicht eine sichere Grundlage. Wir kennen keinen Zustand, der eine so scharfe und eindeutige Beurteilung der Methoden zuläßt, wie die Schwangerschaft. Sie ist entweder vorhanden oder sie fehlt! Es lassen sich keine „Möglichkeiten" erörtern!

Ein großer Dienst wird der ganzen Forschung erwiesen, wenn jeder Fall, der einen unerwarteten Ausfall der Reaktion ergibt, gründlich untersucht wird. Vor allem sind die Hülsen zu wechseln. Es ist ferner ein anderes Organ zu verwenden. Ergibt sich immer wieder das gleiche Resultat, dann gilt es die Möglichkeit auszuschließen, daß im verwendeten Organe Substanzen stecken, die auch anderen zukommen. Wir denken z. B. an den folgenden Fall. Es könnte sein, daß eine Person an irgend einer Stelle des Körpers erkranktes Bindegewebe hat. Auch die Stützsubstanz des Organismus hat einen Stoffwechsel! Auch von ihr aus können fremdartige Produkte ins Blut gelangen, besonders wenn es verändert ist und vielleicht zerfällt. Jedes Organ enthält Bindegewebe. Es ist fraglich, ob es einen organspezifischen Bau hat. Es wäre gewiß von größter Bedeutung, wenn sog. Fehlresultate mit Bindegewebe geprüft würden und ferner mit den Zellen des betreffenden Organes unter Ausschluß der bindegewebigen Teile. Ferner wird es immer

ratsam sein, bei unerwarteten Feststellungen auch Blutserumeiweißstoffe und Blutkörpercheneiweiß anzusetzen. Derartige Studien werden viel rascher zu klaren Resultaten führen, als die überstürzte Aneinanderreihung von Ergebnissen, die vielleicht alle mit ein und demselben Fehler behaftet sind.

Unter den weiteren, bis jetzt mitgeteilten Beobachtungen seien noch die folgenden erwähnt. Epstein fand, daß von 37 untersuchten Sera von Krebskranken alle bis auf eines, das einem 80jährigen kachektischen Patienten entstammte, koaguliertes Karzinomeiweiß abbauten. In keinem einzigen Falle wurde Plazentaeiweiß angegriffen. Es wurde ferner das Serum von 47 Personen, die sicher kein Karzinom besaßen, dagegen zum Teil wenigstens an schweren Krankheiten mit allgemeinem Kräfteverfall litten, auf seine Einwirkung auf Karzinomgewebe geprüft. In 46 Fällen fand kein Abbau statt. Auch Lüdke und Gambaroff melden günstige Ergebnisse auf dem Gebiete der Karzinomdiagnose.

Für die Annahme von Fermenten, die ganz spezifisch auf bestimmte Substrate eingestellt sind, spricht besonders auch die folgende interessante Beobachtung von Paltauf. Tumorgewebe von einer 61jährigen Frau wurde von Serum eines Karzinomträgers, das Karzinomgewebe abbaute, nicht angegriffen, dagegen baute Schwangerenserum das koagulierte Gewebe ab. Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: malignes Chorionepitheliom.

Bauer berichtet über den Nachweis von Abwehrfermenten im Blutserum bei endemischem Kropf, die imstande sind, Schilddrüsengewebe abzubauen. Auch dann wurden solche Fermente beobachtet, wenn ein Kropf nicht bestand, jedoch die klinischen Erscheinungen auf eine gestörte Schilddrüsentätigkeit hinwiesen. Wir selbst fanden in einem Falle von Myxödem Abbau von Schilddrüsengewebe. Es handelt sich ohne Zweifel bei diesen Erkrankungen durchaus nicht, wie man bis jetzt annahm, um eine Athyreosis, sondern um eine Dysthyreosis.

Sehr interessant sind die Feststellungen bei der Basedowschen Krankheit. Bei dieser findet man Abbau der Thymusdrüse, der Schilddrüse und oft des Ovariums, wie Lampé, Papazolu und Fuchs an einem großem Materiale feststellen konnten. Kein anderes Organ wurde abgebaut. Interessanterweise wurde nur ganz ausnahmsweise normale Schilddrüse, dagegen immer Basedow-Schilddrüse angegriffen.

Diese Beobachtung weist auf zwei Arten von Möglichkeiten der Erzeugung plasmafremder Stoffe hin. Einmal kann die normal aufgebaute Zelle den sonst ganz normalen Abbau bestimmter Substanzen nicht zu Ende führen. Es gelangen Substanzen ins Blut, die noch charakteristische Züge jener Zellen aufweisen, denen sie entstammen. Der Abbau ist auf einer bestimmten Stufe stehen geblieben. Eine gewisse Analogie zu dieser Art von Störung des Zellstoffwechsels bieten jene Anomalien, bei denen einfachere Produkte

nicht vollständig zerlegt werden. Es sei an die Cystinurie, die Alkaptonurie, die Pentosurie usw. erinnert. Bei der ersteren wird Cystin, bei der Alkaptonurie Homogentisinsäure und bei der letzteren eine Pentose im Harn ausgeschieden. Auch manche Formen der Glukosurie gehören hierher. Die Zellen können den Traubenzucker nicht anpacken. Es fehlt ein aktives Ferment, um den Angriff auf dieses Kohlehydrat zu eröffnen.

Ferner kann die Ursache der Blutplasmafremd heit dadurch bedingt sein, daß bestimmte Zellen an und für sich entartet sind. Sie besitzen einen pathologischen Bau und liefern aus diesem Grunde fremdartiges, dem Blutplasma nicht vertrautes Material.

Erwähnt seien noch die Versuche von Bauer und von Reines, die Ätiologie der Sklerodermie aufzuklären. Die ausgeführten Versuche weisen auf eine Dysfunktion der Schilddrüse hin. Wahrscheinlich sind noch andere Organe in Mitleidenschaft gezogen. Auch bei diesen Versuchen zeigt sich die Tatsache, daß bestimmte Organe abgebaut werden und andere nicht.

Fauser, Wegener, Joh. Fischer, Kafka u. A. berichten über zahlreiche Beobachtungen an Fällen von Dementia praecox, Paralyse und manisch-depressivem Irresein. Bei ersterer Erkrankung wurden Abwehrfermente gegen die Geschlechtsdrüsen und Hirnrinde. Das bedeutet nach unserer Auffassung, daß diese Organe eine Dysfunktion aufweisen. Welches Organ primär seine normalen Funktionen einstellt, läßt

sich zurzeit nicht sagen. Beim manisch-depressiven Irresein war bis jetzt kein Abwehrferment zu entdecken. Bei der Paralyse wurde fast immer Hirnrinde abgebaut.

Selbstverständlich bedeuten diese Untersuchungen zunächst nur einen raschen Vorstoß in unbekanntes Gebiet. Es sind noch mancherlei Etappen nachzuholen, um das Bild zu einem vollständigen zu machen. Vor allem wird man den serologischen Befund vorangehen lassen, und die klinische, oft unsichere Diagnose mit ihm vergleichen. Oft wird erst die spätere Beobachtung zeigen, ob die serologische Diagnose recht behält. Vor allem wird man die einzelnen Fälle klinisch möglichst eingehend deklarieren müssen. Die serologische Diagnostik von Erkrankungen des Nervensystems würde dann einen großen Erfolg bedeuten, wenn es mit ihrer Hilfe gelänge, bisher vereinigte Krankheitsbilder je nach den vorhandenen Abwehrfermenten in Gruppen zu trennen, denen auch der klinische Verlauf entsprechen würde. Jedenfalls muß jeder einzelne Fall gründlich und fortlaufend studiert werden.

Die vorliegenden Untersuchungen haben deshalb noch eine besondere Bedeutung, weil sie eindeutig die spezifische Wirkung der Abwehrfermente ergeben. Fauser und Wegener teilen mit, daß weibliche Kranke mit Dementia praecox niemals Hoden, wohl aber Ovarien abbauten. Umgekehrt wurde von Männern nur Hodengewebe, niemals aber Ovarium angegriffen. Beide Autoren haben auch mit Plazenten Versuche angestellt und einerseits die Serodiagnostik der Schwanger-

schaft bestätigt und andererseits gezeigt, daß das Serum von Männern niemals Plazentagewebe abbaut. Sehr wichtig ist die Mitteilung von Wegener, daß bei Neuritis Muskelgewebe abgebaut wird.

Endlich sei noch erwähnt, daß versucht worden ist, Licht in die Ätiologie von Erkrankungen der Augen zu bringen, über deren Ursache Bestimmtes noch nicht bekannt ist. Vor allem interessiert die sympathische Ophthalmie. Die auf diesem Gebiete von v. Hippel und Hegener durchgeführten Untersuchungen zeigen deutlich, daß die Abwehrfermente spezifische Wirkungen entfalten. Die Zahl der Beobachtungen ist noch zu klein, um jetzt schon bestimmte Schlüsse ziehen zu können.

Im Anschluß an diese letzteren Beobachtungen sei besonders darauf aufmerksam gemacht, wie wichtig es ist, alle Fälle klinisch über längere Zeit zu verfolgen und auf keinen Fall nur die Erkrankung zu berücksichtigen, die die Veranlassung zur Untersuchung gab. Vor allen Dingen ist der weitere Verlauf der Krankheit in all ihren Phasen zu verfolgen. Wir besitzen im Dialysierverfahren und in der optischen Methode Hilfsmittel, die uns gestatten, dauernd die Organfunktionen zu prüfen.

Die vorliegenden, hier kurz skizzierten Beobachtungen werden sicherlich bald von den verschiedensten Seiten aus eine Erweiterung erfahren. Vielleicht wird sich später herausstellen, daß andere Erklärungsmöglichkeiten sich einstellen, als die, die hier

entwickelt wurden. Vor allen Dingen ergibt sich die Möglichkeit, manche schon vorliegende, mit anderen Methoden erhaltene Resultate in die mit den neuen Methoden genommenen Befunde einzureihen. So dürfte der von Hermann Pfeiffer und seinen Schülern erhobene Befund von toxischen Verbindungen im Harn bei bestimmten Erkrankungen und Zuständen ein Hinweis darauf sein, daß jene Produkte, die von den Abwehrfermenten gebildet werden, auch zur Ausscheidung gelangen. Die vergleichende Untersuchung der Dialysate wird jedoch erst zeigen, ob direkte Beziehungen zwischen solchen Abbauprodukten und den giftigen Bestandteilen des Harnes vorhanden sind, und ob die Bezeichnung „Eiweißzerfallstoxikosen“ berechtigt ist.

Methodik.

1. Das Dialysierverfahren.

Prinzip der Methodik: Eiweiß diffundiert als Kolloid nicht durch tierische Membranen hindurch, dagegen sind schon die nächsten Abbaustufen, die Peptone, dialysabel. Bringen wir Eiweiß in einen Dialysierschlauch, und stellen wir diesen in Wasser, so wird in der Außenflüssigkeit auch nach langer Zeit kein Eiweiß auftreten. Wenn wir jedoch in den Schlauch neben Eiweiß z. B. Pepsinsalzsäure oder aktives Trypsin geben, so können wir nach kurzer Zeit in der Außenflüssigkeit, dem Dialysat, Verbindungen nachweisen, die aus Eiweiß durch Abbau sich gebildet haben. Es sind dies die sog. Peptone und noch einfachere Abbaustufen. Haben wir irgendeine Flüssigkeit auf ihren Gehalt an proteolytischen, d. h. Eiweiß abbauenden Fermenten zu untersuchen, dann geben wir diese mit Eiweiß zusammen in einen Dialysierschlauch und beobachten, ob in der Außenflüssigkeit, gegen die wir dialysieren, Peptone auftreten. Ist das nicht der Fall, dann schließen wir, daß die Flüssigkeit keine aktiven Fermente

enthält, die Eiweiß abbauen können. Finden wir Peptone, dann wissen wir, daß ein Abbau von Eiweiß erfolgt ist. In unserem Falle ist die zu prüfende Flüssigkeit Blutserum. Selbstverständlich bleibt das ganze Verfahren das gleiche, wenn man Zerebrospinalflüssigkeit, Lymphe oder Organextrakte resp. -preßsäfte auf ihre Fähigkeit, Eiweiß abzubauen, untersuchen will.

Dialysierhülsen: Der Erfolg der Untersuchung auf Eiweiß spaltende Fermente mittels des Dialysierverfahrens ist in erster Linie von der Güte der Dialysiermembran abhängig. Sie muß vor allem zwei Anforderungen entsprechen. Einmal muß sie absolut undurchlässig für Eiweiß und ferner gleichmäßig durchlässig für die Eiweißabbaustufen sein. Würde die Hülse Eiweiß durchlassen, dann würden Peptone vorgetäuscht, wenn man nicht besondere Reaktionen zum Nachweis von Eiweiß zu Hilfe nimmt. Verwendet man Dialysierhülsen, die Peptone verschieden leicht diffundieren lassen, dann käme es zu Täuschungen in der Beurteilung des Ausfalls des Versuches, weil, wie wir gleich vernehmen werden, stets ein Kontrollversuch mit der zu prüfenden Flüssigkeit allein ausgeführt wird und dessen Ausfall mit demjenigen Versuch zum Vergleiche kommt, bei dem Eiweiß mit der betreffenden Flüssigkeit zusammen zur Dialyse angesetzt wurde. Würde nun die eine Hülse sehr dicht sein und Peptone nur schwer oder gar nicht durchlassen, dann wäre natürlich eine große Fehlerquelle vorhanden.

Wir kennen eine sehr große Zahl von Dialysiermembranen. Es zeigte sich, daß nur wenige brauchbar sind. Das Dialysierverfahren erfordert Dialysierschläuche, die wiederholt verwendet werden können. Als die besten Schläuche erwiesen sich diejenigen von Schleicher & Schüll, Düren, Rheinland. Die von dieser Firma abgegebenen Hülsen dürfen auf keinen Fall ohne gründliche Prüfung verwendet werden, weil fast stets Hülsen vorhanden sind, die Eiweiß durchlassen, und ferner auch solche sich finden, durch die Peptone schwer diffundieren. Eine gründliche Prüfung der Hülsen ist unerläßlich[1]). Die Hülsen müssen ferner kurz sein. Schlauchart Nr. 579 A ist für das Dialysierverfahren hergestellt worden. Verwendet man Hülsen, die weit über die Außenflüssigkeit, gegen die man dialysieren will, hinausragen, dann findet zu leicht eine ganz ungleichmäßige Verdunstung des Dialysates statt. Dieses durchtränkt den Schlauch, steigt in ihm hoch und verdunstet dann. Da, wie wir sehen werden, alles davon abhängt, daß das Dialysat bei den Vergleichsversuchen nicht durch ungleichmäßige Verdunstung in seiner Konzentration beeinflußt wird, muß alles vermieden werden, was diese Fehlerquelle bedingen könnte.

Die erste Aufgabe, die bei der Anwendung des Dialysierverfahrens zu erfüllen ist, ist die Prüfung der Hülsen, die sog. Eichung der Dialysierschläuche.

---

[1]) Geprüfte Hülsen liefert die Firma Schöps, Halle a. S., doch wird es gut sein, sich selbst von ihrer Brauchbarkeit zu überzeugen.

Sie erstreckt sich, wie schon betont, auf **Undurchlässigkeit für Eiweiß und ganz gleichmäßige Durchlässigkeit für die Eiweißabbaustufen.**

a) Prüfung auf Undurchlässigkeit für Eiweiß: Man bereitet sich eine Eiweißlösung. Man nimmt am einfachsten Eiweiß von ganz frischen Eiern oder Blutserum. 5 ccm ganz frischen Eiereiweißes werden im Meßzylinder mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt. Dann wird durch Umschütteln gut gemischt. Vom Eiereiweiß, das man einem frischen Ei entnimmt, benutzt man nur die flüssigeren Anteile, während Flocken, Häute, kurz festere Produkte, ausgeschaltet werden. Man erhält sonst keine gute Mischung. An Stelle des Eiereiweißes kann man auch Blutserum nehmen.

Nunmehr bereitet man die zu prüfenden Hülsen vor. Sie werden durch Einlegen in kaltes Wasser aufgeweicht. Es dauert dies etwa eine halbe Stunde. Die Hülsen werden nun in kleine Erlenmeyerkölbchen gestellt (Fig. 7) und mit 2,5 ccm der gut gemischten Eiereiweißlösung beschickt. Diese wird mit einer Pipette abgemessen. Beim Einfüllen der Lösung wird die Pipette tief in den Schlauch eingeführt. Man muß peinlich genau darauf achten, daß die Außenseite der Dialysierhülse nicht mit der Eiweißlösung in Berührung kommt. Es würde in einem solchen Falle das Dialysat eine positive Reaktion auf Peptone vortäuschen kön-

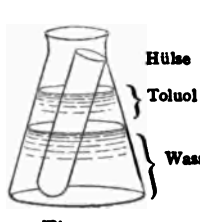


Fig. 7.

nen, wenn man z. B. die Biuretprobe anwendet, denn Eiweiß und Peptone geben diese Probe. Um jede Möglichkeit einer solchen Fehlerquelle auszuschließen, wird die Hülse nach erfolgter Beschickung zwischen Daumen und Zeigefinger am oberen, offenen Ende verschlossen und in fließendem Wasser gründlich abgespült. Dann verschließt man die Hülse in der gleichen Art etwa in ihrer Mitte und läßt nunmehr Wasser in das Innere des oberen Teiles der Hülse treten. Man spült so den Teil der Hülse aus, der beim Dialysieren das Dialysat überragt und ferner ohne Toluolbedeckung ist. Indem man mit den die Hülse verschließenden Fingern gegen das offene Ende der Hülse streicht, entfernt man das eingeflossene Wasser. Diese ganze Manipulation hat folgenden Zweck. Beim Einfüllen der Eiweißlösung kann es leicht passieren, daß man die Innenseite der Hülse mit der Pipette in der Nähe des freien Randes berührt. Es könnte etwas Eiweißlösung hängen geblieben sein. Diese würde dann nach einiger Zeit eintrocknen und eventuell beim Herausnehmen der Hülse am Schlusse des Versuches durch Verstäubung das Dialysat verunreinigen. Bei der erwähnten Reinigung des Schlauchinneren darf kein Wasser in den Schlauchinhalt eindringen! — Bevor man die Hülsen anfaßt, reinige man die Hände gründlich! Sehr empfehlenswert ist die Anwendung von Pinzetten. Diese müssen breite, parallel gestellte, nicht gerillte Branchen haben.

Die abgespülten Hülsen werden nunmehr in Erlenmeyerkölbchen gebracht, die mit 20 ccm sterilisiertem,

destilliertem Wasser beschickt sind. *Niemals darf das Beschicken der Dialysierhülsen in den Kölbchen geschehen, in denen man die Dialyse vornehmen will.* Es kann zu leicht etwas aus der Pipette in das Kölbchen fallen. Um Fäulnis zu verhindern, überschichtet man die Außenflüssigkeit und den Hülseninhalt mit einer ca. $^1/_2$ cm hohen Schicht Toluol. (Vgl. Fig. 7, S. 144.) Am besten bedeckt man die Kölbchen mit einer Glasplatte, wenn man es nicht vorzieht, verschließbare Gefäße anzuwenden. Die Dialyse wird entweder bei Zimmertemperatur vorgenommen oder noch besser in einem verschließbaren Raume bei konstanter Temperatur. So kann man z. B. die Kölbchen in einen Brutschrank einschließen.

Nach ca. 16 Stunden — die Zeit spielt bei dieser Prüfung keine Rolle, weil die Hülsen ja nur auf Undurchlässigkeit gegenüber einem Kolloid geprüft werden — wird die Dialyse unterbrochen. Es werden die Erlenmeyerkölbchen, die zweckmäßig numeriert sind, in einer Reihe aufgestellt. Nunmehr entnimmt man mittels einer Pipette, die man mit dem Zeigefinger verschlossen rasch durch die Toluolschicht durchführt, 10 ccm des Dialysates und bringt es in ein Reagenzglas, das am besten die gleiche Nummer, wie das entsprechende Erlenmeyerkölbchen, trägt. Man vermeidet so am besten Verwechslungen. Selbstverständlich muß für jedes Dialysat eine besondere, absolut reine Pipette verwendet werden. Es empfiehlt sich nicht, das Überführen der Dialysate in die

Reagenzgläser mit ein und derselben Pipette, die dann jedesmal rasch gereinigt wird, vorzunehmen,, weil zu leicht Verunreinigungen vorkommen können. Sehr leicht dringt etwas Speichel in den Teil der Pipette ein, der beim sog. Reinigen nicht mit Wasser, Alkohol und Äther bespült wird. Es wird, wenn die genannten Flüssigkeiten mit dem Mund aufgesaugt werden, im Gegenteil eventuell bei jeder Operation erneut Speichel hinzugefügt. Wird dann das Dialysat aufgenommen, dann wird dieses sicher über die Marke der Pipette hinaufgesogen und kann sich nunmehr mit dem Speichel mischen! Verfügt man über Reagenzgläser, die eine Marke tragen, die 10 ccm abgrenzt, dann kann man bei dieser Prüfung auch so verfahren, daß man das Toluol nach Herausnahme der Hülse abgießt und nunmehr das Dialysat direkt in das Reagenzglas einfüllt. Es kommt bei der Anstellung der Biuretreaktion nicht auf peinlich exaktes Abmessen an. Ferner schadet etwas Toluol nichts.

Jetzt gibt man zu jeder Probe im Reagenzglas ca. 2,5 ccm 33 proz. Natronlauge. Man mischt durch Hin- und Herbewegen des Reagenzglases und nicht durch Verschließen desselben mit dem Daumen und Umschütteln, weil sonst zu leicht Verunreinigungen eintreten können. Sehr oft trüben sich die Dialysate beim Vermischen mit der Natronlauge. Es stört dies die Reaktion nicht. Zur Prüfung auf durchgetretenes Eiweiß stehen uns verschiedene Methoden zur Verfügung. Am besten hat sich uns die Biuretreaktion bewährt. Man könnte auch die Präzipitinbildung unter

Anwendung von vorbereitetem Serum benutzen, doch ist solches Serum nicht immer zur Hand. Ferner könnte man daran denken, das Ninhydrin zu verwenden. Dieses ist jedoch nicht so empfindlich für Eiweiß. Das Ninhydrin reagiert unter anderem mit Verbindungen, die in α-Stellung zum Karboxyl eine Aminogruppe tragen, unter Bildung eines blauen bis violetten Farbstoffes, sofern die Konzentration der reagierenden Verbindungen eine genügend große ist. Das große Eiweißmolekül besitzt nicht viele freie Amino- und Karboxylgruppen. Sobald es abgebaut wird, werden solche Gruppen frei. Die Ninhydrinreaktion fällt um so stärker aus, je tiefer das Eiweiß abgebaut wird, vorausgesetzt, daß die Abbaustufen zugegen bleiben. Mit jeder Spaltung wird eine Amino- und eine Karboxylgruppe frei. Die Biuretreaktion verhält sich ganz anders. Je tiefer der Eiweißabbau geht, um so schwächer fällt schließlich die Biuretreaktion aus. Wird eine gewisse Grenze im Abbau überschritten, so wird sie negativ.

Die Biuretreaktion ist leider ziemlich schwer zu erkennen, wenn es sich um den Nachweis von Spuren von Violettrotfärbung handelt. Das Auge ist für diese Farbe offenbar wenig empfindlich. Es existieren große individuelle Unterschiede. Vermag jemand nicht eine schwache Biuretreaktion zu erkennen, dann ist er auf bereits geeichte Hülsen angewiesen, oder er muß sich mit der Ninhydrinreaktion behelfen und versuchen, durch längere Dialyse den Eiweißgehalt des Dialysates etwa für Eiweiß durchlässiger Hülsen zu steigern.

Da nun sowohl das Eiweiß des Eies als auch das Serum an und für sich Stoffe enthält, die mit Ninhydrin reagieren und dialysieren, so muß man mit einer geeichten Hülse ausprobieren, welche Menge der betreffenden Eiweißlösungen man anwenden darf, ohne daß das Dialysat an und für sich eine positive Ninhydrinreaktion ergibt. Die Ausführung der Ninhydrinprobe ist unten bei der Prüfung auf gleichmäßige Durchlässigkeit für Eiweißabbaustufen beschrieben.

Die Biuretreaktion wird, wie folgt, vorgenommen: Man gibt zu den mit Natronlauge durchmischten Dialysaten je 1 ccm einer sehr verdünnten, wäßrigen Kupfersulfatlösung, — z. B. 1 : 500. Diese Lösung läßt man mit einer Pipette langsam an der Wand des Reagenzglases herabfließen, so daß eine Überschichtung erfolgt. Man betrachtet nun im durchfallenden Lichte die Grenzschicht zwischen der blauen, oft durch Ausfallen von Kupferhydroxyd getrübten Schicht und der darunter befindlichen farblosen Flüssigkeit. Die geringste Spur von Violett- bis Rosafärbung beweist, daß die Hülse, die das betreffende Dialysat geliefert hat, unbrauchbar ist. Oft erkennt man das Vorhandensein von Eiweiß auch schon daran, daß das ausgefallene Kupferhydroxyd sich nach einiger Zeit — etwa im Laufe einer halben Stunde — auflöst. Es entsteht eine klare, violettrote Schicht, die in die übrige Flüssigkeit hineindiffundiert. Man sei bei dieser Prüfung eher zu streng, d. h. man verwerfe auch dann die Hülsen, wenn die Biuretreaktion ein unsicheres Resultat ergeben hat.

b) Prüfung der Dialysierhülsen auf gleichmäßige Durchlässigkeit für Eiweißabbauprodukte. Diejenigen Hülsen, die kein Eiweiß durchgelassen haben, werden zunächst gründlich gereinigt. Ihr Inhalt wird ausgegossen. Dann bringt man die Hülsen am besten auf ein Sieb und läßt ca. eine halbe Stunde lang Wasser über sie fließen. Zur Sicherheit wirft man sie auf höchstens eine viertel Minute in siedendes Wasser. Es sei gleich hier bemerkt, daß die Erfahrung gezeigt hat, daß die Hülsen das Kochen nicht gut vertragen. Sie werden leicht zu dicht. Nunmehr werden die Hülsen mit 2,5 ccm einer 1 proz. Seidenpeptonlösung (Seidenpepton Höchst) beschickt. Wieder spült man jede einzelne Hülse sorgfältig mit Wasser ab und setzt sie nunmehr in ein mit 20 ccm sterilisiertem, destilliertem Wasser beschicktes Erlenmeyerkölbchen (vgl. hierzu S. 144—146). Es wird mit Toluol überschichtet. Auch hier dialysiert man am besten, um ganz gleiche Bedingungen für alle Hülsen zu haben, im Brutschrank.

Nach ca. 16 Stunden wird die Ninhydrinreaktion angestellt. Da diese Reaktion vollständig von den Konzentrationsverhältnissen abhängig ist, so sind bei dieser Probe ganz besonders die folgenden Fehlerquellen zu beachten. Einmal darf das Dialysat nicht verschieden stark eindunsten. Aus diesem Grunde gibt man viel Toluol zu und bedeckt am besten das Erlenmeyerkölbchen mit einer Glasplatte. Es ist klar, daß, wenn die verschiedenen Dialysate verschieden stark eingedunsten würden, schon dadurch die Ninhydrinreaktion

verschieden stark ausfallen müßte. Die zweite Fehlerquelle liegt im Kochen der einzelnen Proben, das vorgenommen wird, um die Farbstoffbildung hervorzurufen. Wir kommen auf diese gleich zurück.

Bei der Anstellung der Ninhydrinreaktion muß man stets daran denken, daß das Ninhydrin ein äußerst empfindliches Reagenz auf Eiweißstoffe, auf Peptone, Polypeptide und Aminosäuren ist. Der Schweiß reagiert stark mit Ninhydrin und auch die Epidermisschuppen usw. Es ist am vorteilhaftesten, jede Berührung des Dialysierschlauches mit den Händen zu vermeiden und diesen nur mit ausgekochter Pinzette anzufassen. Alle Utensilien müssen absolut rein und trocken sein. Man verlasse sich nicht auf eine Schnelltrocknungsmethode. Das schließt zum vorneherein aus, daß man bei der Überführung des Dialysates in das Reagenzglas mit einer Pipette auskommt. Man muß auch für die eigentlichen Versuche so viele Pipetten à 10 ccm zur Verfügung haben, als man Dialysate hat. Die Reagenzgläser müssen auch absolut rein und trocken sein. Ferner müssen sie genau gleich weit sein. Das Abgießen des Dialysates in die Reagenzgläser ist nicht statthaft, weil das Toluol die Reaktion stören kann. Vor allem verhindert es das richtige Kochen.

Im einzelnen verfährt man, wie folgt: Man führt auch hier die mit dem Finger verschlossene Pipette durch die Toluolschicht hindurch und nimmt dann 10 ccm vom Dialysat auf. Das Durchführen der

Pipette im verschlossenen Zustande hat den Zweck, zu verhindern, daß Toluol aufgenommen wird. Nachdem man 10 ccm von allen Dialysaten mit je einer besonderen Pipette in die Reagenzgläser übergeführt hat, fügt man zu jeder Probe genau 0,2 ccm einer genau 1 proz. wäßrigen Ninhydrinlösung. Man benützt zur Abmessung eine kapillare Pipette von 1,0 ccm. Die Ninhydrinlösung bereitet man sich, wie folgt: Das Ninhydrin wird in 0,1 g Packungen in den Handel gebracht. Diese Menge schüttet man aus dem Röhrchen in einen Meßkolben à 10 ccm. Nunmehr klopft man die Substanz aus dem Röhrchen möglichst aus, indem man dieses in die Mündung des Meßkolbens hält. Es gelingt nicht, auf diese Weise die 0,1 g Ninhydrin quantitativ in den Meßkolben überzuführen. Man muß vielmehr den Rest des Ninhydrins im Röhrchen mit destilliertem und sterilisiertem Wasser zur Lösung bringen. Diese gießt man in den Meßkolben und spült noch einige Male das Röhrchen mit Wasser aus. Jetzt füllt man den Meßkolben bis fast zur Marke auf. Das Ninhydrin ist in Wasser ziemlich schwer löslich. Man muß, um rasche Lösung herbeizuführen, etwas erwärmen. Am besten stellt man den Meßkolben in den Brutschrank. Sobald Lösung eingetreten ist, läßt man abkühlen und füllt dann bis zur Marke auf.

Die Ninhydrinlösung ist nicht unbegrenzt haltbar. Sie kann infiziert werden. Auch ist die Lösung lichtempfindlich. Man kann sie in einem braunen Meß-

kolben aufbewahren. Nötig ist das nicht, denn wenn man sich jedesmal nur 10 ccm der Lösung bereitet, so wird sie stets rasch aufgebraucht sein.

Nachdem alle mit 10 ccm Dialysat beschickten Reagenzgläser mit 0,2 ccm Ninhydrinlösung beschickt worden sind, gibt man einen Siedestab hinzu. Dieser ist unbedingt notwendig, weil nur ganz gleichmäßiges Kochen eine vergleichbare Farbreaktion ermöglicht. Die Siedestäbe des Handels werden in etwa 10 cm lange Stücke geteilt, dann kocht man sie mit destilliertem Wasser aus. Sie werden bei 60—70° getrocknet und dann in einem sorgfältig verschlossenen Glasgefäß aufbewahrt. Die Siedestäbe dürfen nicht feucht aufgehoben werden. Einmal würde bei ihrer Verwendung in diesem Zustande eine Fehlerquelle durch den verschiedenen Gehalt an Wasser bedingt sein, und dann tritt leicht Schimmelbildung ein. Man darf die Siedestäbe auch nicht bei höherer Temperatur trocknen, weil sonst leicht Bräunung eintritt. Solche Siedestäbe geben dann beim Kochen einen braunen Farbstoff ab und machen dadurch eine exakte Beobachtung unmöglich. Niemals greife man die Siedestäbe mit der Hand an. Sie werden mit der Pinzette in die Reagenzgläser gebracht.

Jetzt beginnt das Kochen, Die Art, wie man kocht, ist für die Ausführung der Probe von ausschlaggebender Bedeutung. Es muß intensiv gekocht werden, gleichzeitig muß vermieden werden, daß auch nur eine Spur überspritzt oder ungleich-

mäßiges Verdunsten eintritt. Sind alle Proben gekocht, dann überzeuge man sich sofort, daß in allen Reagenzgläsern die Flüssigkeit genau gleich hoch steht. Am besten verwendet man weite Reagenzgläser, bei denen 10 ccm Inhalt durch eine Marke kenntlich gemacht ist. Man kann dann schnell feststellen, ob das wichtige Postulat des ganz gleichartigen Kochens erfüllt ist.

Das Reagenzglas wird zuerst mittels eines Halters mitten in die Flamme eines Bunsenbrenners geführt. Die Flamme soll hoch sein. Man beobachtet nun scharf, wann an der Wand des Reagenzglases die ersten Gasblasen auftreten Es ist dies nach wenigen Sekunden der Fall. Von diesem Punkte an rechnet man und kocht bis die Minute voll ist. Nach 10—15 Sekunden tritt lebhaftes Sieden ein. Sobald dieser Punkt erreicht ist, führt man das Reagenzglas an den Rand der Flamme und kocht in halber Flammenhöhe weiter. Vgl. Fig. 8. Man kann auf diese Weise ununterbrochen lebhaft kochen, so daß die Flüssigkeit bis über die Hälfte des Reagenzglases hinaus sich bewegt, ohne daß es zum Überkochen kommt. Man wende auch nicht einen Bruchteil einer Sekunde seine Aufmerksamkeit vom Kochen! Es hängt alles von der

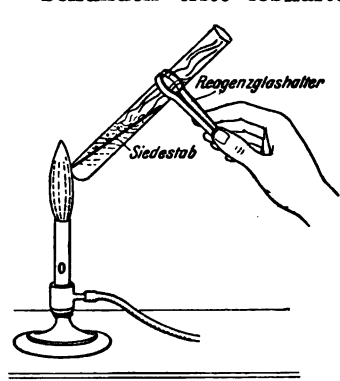


Fig. 8.

richtigen Durchführung dieser Operation ab. Wird zu schwach gekocht, dann kann unter Umständen jede Reaktion ausbleiben. Wird bei den einzelnen Proben verschieden stark gekocht, dann wird die Intensität der Farben eine verschiedene sein. Kurz, man kommt zu fehlerhaften Resultaten.

Man wartet nunmehr eine halbe Stunde ab und vergleicht nun die Intensität der Blaufärbung bei den einzelnen Proben. Man erkennt, daß eine bestimmte Farbenintensität vorwiegt. Alle Proben, die schwächer oder stärker gefärbt sind, werden notiert und dann diejenigen Hülsen, die die entsprechenden Dialysate geliefert haben, verworfen. Man muß auch hier streng sein, weil man sonst bei den eigentlichen Versuchen Täuschungen erlebt. Es kann z. B. der Fall eintreten, daß Serum allein und Serum + Organ genau gleich wenig mit Ninhydrin reagierende Verbindungen, die dialysabel sind, enthalten, wir erhalten jedoch bei der Probe mit dem Dialysat des Versuches Serum + Organ eine positive Reaktion, weil die Hülse durchlässiger für Eiweißabbauprodukte war als die Hülse des Kontrollversuches.

Die für Eiweißabbaustufen gleichmäßig durchlässigen Hülsen werden nunmehr gründlich ausgespült, 30 Sekunden in kochendes Wasser getaucht und dann in eine sterilisierte Flasche gebracht. Man fügt sterilisiertes Wasser zu, ferner die gleiche Menge Toluol. Die Flasche soll mit der Flüssigkeit vollständig angefüllt sein. Die Hülsen sind nunmehr zum

Gebrauch fertig. Sie werden mit einer sterilisierten Pinzette der Flasche entnommen und am besten während allen Manipulationen nicht mit den Fingern berührt.

Darstellung der Substrate (Organe): *Zu* den Versuchen brauchen wir als Substrat entweder einen Eiweißkörper oder ein Gemisch von solchen, z. B. ein Organ. Die Darstellung des Substrates ist von ausschlaggebender Bedeutung für den ganzen Erfolg des Dialysierverfahrens. Wer sich nicht peinlich genau an die Vorschriften hält, muß Mißerfolge erleben. Er wird sie mit Sicherheit vermeiden, wenn er die Präparation des Substrates mit voller Aufmerksamkeit durchführt. Im Prinzip handelt es sich darum, Substrate zu gewinnen, die koaguliertes Eiweiß enthalten und absolut frei von dialysierbaren Stoffen, die mit Ninhydrin reagieren, sind. Wir werden die Gewinnung des Substrates an Hand der Darstellung der koagulierten Plazenta schildern. Die übrigen Organe werden genau gleich behandelt, nur muß man besonders fettreiche und an Lipoiden reiche Organe zuvor mit Tetrachlorkohlenstoff im Soxhletapparat extrahieren. Das gleiche gilt z. B. auch für Tuberkelbazillen. Plazenten wird man immer in frischem Zustande erhalten können. Bei den übrigen Organen ist man auf Leichenorgane angewiesen. In diesem Falle soll die Sektion möglichst frühzeitig vorgenommen werden. Am besten eignen sich Leichen von Verunglückten. Ist dem Tode eine lange Agonie

vorausgegangen, dann sind die Organe meist ganz unbrauchbar. Sehr wichtig ist die Untersuchung des Organes auf pathologische Veränderungen. Man muß unbedingt angeben, in welchem Zustand das angewandte Organ sich befand. Es könnten leicht verschiedene Resultate erhalten werden, wenn der eine Forscher normale Organe und der andere veränderte zu seinen Versuchen benutzt. Auf die Frage, ob man Organe von Tieren verwenden kann, kommen wir noch zurück.[1])

Das Organ muß absolut blutfrei sein. Diese Bedingung läßt sich bei den einzelnen Organen verschieden leicht erfüllen. Plazenta und die Lungen lassen sich z. B. leicht blutleer waschen oder von den großen Blutgefäßen aus blutfrei spülen, während z. B. die Leber, die Nieren und vor allem die Uvea sehr schwer frei von Blut zu erhalten sind. Bei der letzteren gibt es kaum eine andere Möglichkeit, ihre Brauchbarkeit zu erweisen, als vergleichende Versuche mit Serum von Individuen mit gesunder und erkrankter Uvea. Das Pigment verhindert das Auffinden von Blutresten.

Die ganz frische, noch warme Plazenta wird zur Entblutung zunächst mechanisch von Blutgerinnseln befreit. Gleichzeitig entfernt man die Eihäute und die Nabelschnur. Dann zerschneidet man die Plazenta in etwa markgroße Stücke und quetscht diese in fließendem Leitungswasser aus. Am besten bringt

---

[1]) Vgl. auch S. 26 und 27.

man die Stücke auf ein Sieb. Man läßt unaufhörlich Wasser auf die Plazentastücke strömen und drückt jedes einzelne Stück mit der Hand aus. Von Zeit zu Zeit preßt man die Plazentastücke in einem Tuch, in das man sie einschlägt, aus. Das Waschen der Plazenta wird nie unterbrochen. Stücke, die geronnenes Blut enthalten, das nur schwer abgegeben wird, werden fortgeworfen. Schließlich bringt man die Stücke in eine Reibschale und zerdrückt sie mit dem Pistill. Hierbei bringt man noch die letzte Spur von Blut weg. Ferner kann man Bindegewebe ausschalten. Man hat nunmehr ein schneeweißes Gewebe. Dieses wird sofort gekocht. Der ganze Prozeß dauert je nach der Art des Gewebes eine bis höchstens drei Stunden.

Die Entblutung kann auch mit einer Durchspülung des Organes von den Gefäßen aus eingeleitet werden. Immer muß dann noch das Auswaschen im zerkleinerten Zustande folgen. Bereitet die Entblutung Schwierigkeiten, dann kommt man oft auch zum Ziel, wenn man das Gewebe im feuchten Zustande mit viel festem Kochsalz überschichtet. Man läßt das Gemisch 2—6 Stunden im Eisschranke stehen, löst dann das Kochsalz auf und wäscht nunmehr in der üblichen Weise weiter. Niemals konserviere man ein nicht vollständig entblutetes Organ auf irgend eine Weise in der Absicht, es später ganz zu entbluten! Jedes Konservierungsmittel bewirkt Gerinnungen und Veränderungen des Blutes. Die fein-

sten Gefäße enthalten dann stets kleine Mengen von Blutbestandteilen. Zu warnen ist vor allem auch vor der Anwendung von Entfärbungsmitteln, wie z. B. von Wasserstoffsuperoxyd.[1]) Die rote Farbe des Blutes zeigt uns an, daß immer noch solches zugegen ist. Verwenden wir Wasserstoffsuperoxyd, dann begeben wir uns jeder Kontrolle über den Blutgehalt des Gewebes. Ist man seiner Sache, daß das Organ blutfrei ist, nicht ganz sicher, dann zerquetsche man ein paar Stücke davon in wenig Wasser und betrachte die Flüssigkeit mittels eines Spektroskops.

Man gibt in einen Emailletopf zirka die hundertfache Menge des Gewebes an destilliertem Wasser und bringt dieses zum Sieden. In das kochende Wasser gibt man das absolut blutfreie Gewebe. Es empfiehlt sich, zirka fünf Tropfen Eisessig auf einen Liter Wasser zuzufügen. Man kocht 10 Minuten lang und gießt dann das Kochwasser durch ein Sieb, spült das Gewebe zirka fünf Minuten lang gründlich mit destilliertem Wasser und wiederholt das Kochen mit neuem Wasser, dem man keine Essigsäure mehr zufügt. Das Kochen, Abgießen des Kochwassers, das Abspülen des Gewebes und das erneute Kochen führt man am besten ohne jede Unterbrechung zirka sechsmal durch. Ist man gezwungen, das Kochen zu unterbrechen, dann versäume man nie, sofort große Mengen Toluol auf das das Gewebe enthaltende ausgekochte Wasser zu geben.

---

[1]) Vgl. Goudsmit, Nr. 74.

Unterläßt man das, so erfolgt Infektion des Gewebes. Man muß dann oft stundenlang auskochen, bis das Organ wieder von auskochbaren Substanzen befreit ist, die mit Ninhydrin reagieren.

Verfügt man über eine Zentrifuge, so wird das Kochwasser zweckmäßig scharf abzentrifugiert. Besonders, wenn man mit fein zerkleinerten Organen oder mit Bakterienkulturen und dergl. arbeitet, ist eine Zentrifuge unerläßlich, man würde sonst zu viel Material beim Abgießen des Wassers verlieren.

Nach der sechsten Auskochung nimmt man nunmehr höchstens die fünffache Menge Wasser. Je weniger Wasser man verwendet, um so schärfer fällt die Prüfung auf auskochbare, mit Ninhydrin reagierende Stoffe aus. Auf alle Fälle muß so viel Wasser vorhanden sein, daß man fünf Minuten lang energisch kochen kann, ohne daß Anbrennen zu befürchten ist. Man verwende daher möglichst kleine Kochgefäße! Nunmehr filtriert man vom Kochwasser etwas durch ein gehärtetes Filter ab. Zu 5 ccm des Filtrates gibt man mindestens 1 ccm der 1 proz. wässerigen Ninhydrinlösung und kocht, wie Seite 154 angegeben, eine Minute. Nur dann, wenn auch nicht die geringste Violettfärbung nach einer halben Stunde wahrnehmbar ist, darf das Organ als brauchbar betrachtet werden. Ferner muß es auch jetzt noch schneeweiß sein. Nur die Leber, die Milz und die Niere lassen sich nicht ganz weiß erhalten. Ist ein Organ während des Kochens grau oder gar braun geworden, dann

war es nicht blutfrei, oder aber man hat das Kochen nicht richtig durchgeführt. Fällt die erwähnte Probe positiv aus, dann kocht man weiter, d. h. man gießt das Kochwasser ab, spült gründlich mit destilliertem Wasser aus und kocht wieder mit nicht mehr als der fünffachen Menge Wasser fünf Minuten. Es wird wieder durch ein gehärtetes Filter filtriert und zu 5 ccm des Filtrates mindestens 1 ccm Ninhydrinlösung gegeben und eine Minute gekocht.

Bevor man das Organ aufbewahrt, breite man es auf einer weißen Glasplatte oder einem Blatt weißen Papieres aus und betrachte jedes einzelne Stück. Zeigen sich braune Punkte oder sonstige des Gehaltes an koagulierten Blutbestandteilen verdächtige Stellen, dann verwerfe man diese Stücke. Nur bei gewissenhaftester und peinlichster Durchführung dieser Vorschriften sind einwandfreie Resultate zu erwarten. Ein Organ, das ganze Reihen richtiger Resultate ergab, kann dann versagen, wenn auch nur ein Stückchen davon bluthaltig ist, wenn gerade dieses zur Anwendung kommt.

Ist das Organ in der erwähnten Weise auf Abwesenheit von bluthaltigen Teilen geprüft, und hat es sich als absolut frei von auskochbaren, mit Ninhydrin reagierenden Stoffen erwiesen, dann wird es sofort in eine Flasche mit eingeschliffenem Stopfen gebracht. Die Flasche wird vorher sterilisiert. Nun gießt man wenig sterilisiertes, destilliertes Wasser, viel Chloroform und Toluol nach. Die Flasche muß so gefüllt sein, daß der Stopfen in die Flüssigkeit taucht. Ein sorgfältig zubereitetes Organ

muß unbegrenzt haltbar sein. Das Organ wird nur dadurch wieder unbrauchbar, daß es infiziert wird. Es sind verschiedene Möglichkeiten vorhanden, um ein tadelloses Organ zu verderben. Einmal darf man es nur mit sterilisierter Pinzette aus der Flasche entnehmen. Man darf nichts von der entnommenen Probe in die Flasche zurückgeben, wenn sie der Gefahr einer Infektion ausgesetzt war — Liegenlassen usw. Die Flasche muß deshalb mit Toluol vollständig angefüllt sein, weil es sonst leicht vorkommen kann, daß etwas Gewebe an der Wand des Gefäßes kleben bleibt. Sitzt dieser Teil über dem Toluol, dann fault er und fällt später zum übrigen Gewebe. Die Flaschen mit den Organen bewahrt man am besten im Eisschrank auf.

Genau so, wie Gewebe vorbereitet werden, kann man Bakterien und andere Lebewesen präparieren. Auch hier wird ausgekocht. Es gelten die gleichen Regeln. Selbstverständlich kann man auch Organe in Gewebe trennen. Je spezieller die Fragestellungen werden, um so mehr wird man sich auf ganz bestimmte Gewebe beschränken.

Eine besondere Behandlung erfordern alle jene Organe, die sehr dicht sind und beim Kochen fest werden. Karzinome, Myome usw. können schneeweiß aussehen und doch noch Blut beherbergen. Hier hilft nur Zerhacken in feinste Teile vor Mißerfolgen.

Jedes Organ muß eingestellt werden. Die Plazenta ist nur dann brauchbar, wenn sie von

Serum von Karzinomträgern, von Individuen mit Salpingitis, von Tuberkulösen usw. nicht abgebaut wird. Karzinom ist dann richtig hergestellt, wenn es vom Serum Schwangerer nicht angegriffen wird.

Vor allen Dingen prüfe man das Organ auch bei Fällen, die Abwehrfermente gegen Bestandteile der roten Blutkörperchen enthalten. Fälle mit Blutergüssen sind ausgezeichnete Prüfsteine für die Blutfreiheit des dargestellten Organes. Oder man spritze einem Tiere artfremdes Blut — im gegebenen Falle Menschenblut ein — und prüfe sein Serum gegen koagulierte rote Blutkörperchen und das zu verwendende Organ.

Man muß bei der Anstellung der Versuche mit absoluter Sicherheit ausschließen können, daß andere Proteine zum Abbau kommen, als diejenigen, die dem angesetzten Organ zugehören. Es ist klar, daß Serum das Abwehrferment gegen Bestandteile der Formelemente des Blutes enthält, jedes bluthaltige Organ abbaut, d. h. es werden nicht die Organproteine, sondern die vorhandenen Blutbestandteile gespalten. Wie bedeutungsvoll die strenge Beachtung dieser Verhältnisse ist, ergibt sich allein daraus, daß Serum von „normalen" Pferden und Rindern in ca. 40 Proz. der Fälle rote Blutkörperchen abbaute. Ferner ergab Serum, das von Tieren stammte, die Hämatome aufwiesen, mit allen möglichen, bluthaltigen Organen einen Abbau, während in Parallelversuchen blutfreie Organe unangegriffen blieben. Gegen die Grundregel

der absoluten Befreiung des zu verwendenden Organes von Blut wird sehr oft verstoßen. Enthält das Serum keine Abwehrfermente gegen Bestandteile der Formelemente des Blutes, dann kann selbstverständlich auch ein bluthaltiges Organ richtige Resultate geben. Da jedoch Fehlresultate möglich sind, darf man niemals ein solches Organ verwenden!

Niemals verwende man ein bestimmtes Organ ausschließlich zur Prüfung für eine bestimmte Fragestellung. Immer arbeite man mit Kontrollen. Man setze die Plazenta z. B. gleichzeitig mit Serum von sicher nicht Schwangeren an. Man verwende auch Serum von Männern. Würde man z. B. mit einer ungenügend präparierten Pankreasdrüse ausschließlich Fälle von Diabetes untersuchen, so würde man vielleicht immer einen „Abbau" finden! Ein derartiger Irrtum wird dadurch ausgeschlossen, daß man einerseits für tadellos präparierte Organe Sorge trägt und dann immer Kontrollversuche mitlaufen läßt.

Von grundlegender Bedeutung ist die Feststellung des morphologischen Zustandes des Organes und die seiner Herkunft! Es ist leicht möglich, daß bei einer bestimmten Krankheit ein normales Organ nicht abgebaut wird, während ein solches mit bestimmten Veränderungen angegriffen wird. So wäre es wohl möglich, daß z. B. eine normale Schilddrüse von Basedowserum nicht zerlegt wird, während eine Drüse, die von einem Morbus Basedowi stammt, dem Abbau unterliegt. Genau ebenso, wie jeder un-

tersuchte Fall klinisch genau geprüft sein muß und unbedingt weiter zu verfolgen ist, so muß auch das zu verwendende Substrat genau charakterisiert sein. Bloße statistische Anhäufung von Fällen mit prozentischen Angaben von Fehldiagnosen sind einer wissenschaftlichen Mitteilung unwürdig. Jeder einzelne Fall muß klinisch untersucht sein. Das ist der Grund, weshalb die Früchte der ganzen Forschung ausschließlich den Klinikern zufallen müssen. Der Physiologe könnte nur Fall an Fall reihen, ohne imstande zu sein, sie einzeln zu charakterisieren oder gar fortlaufend zu beobachten. Schon aus diesem Grunde scheidet seine weitere Mitarbeit aus.

Eine sehr wichtige Frage ist die, **ob man an Stelle von Organen von Menschen bei Versuchen mit Menschenserum die entsprechenden Tierorgane benützen kann.**[1]) Es wäre selbstverständlich eine sehr große Erleichterung der ganzen Untersuchungen, wenn dies der Fall wäre. Wir konnten schon bei den ersten Untersuchungen mitteilen, daß die Menschenplazenta durch solche von Tieren und umgekehrt ersetzt werden kann.[2]) Wir haben weiterhin Versuche mit Gehirn und anderen Organen angestellt und gute Resultate erhalten. Es scheint, daß Organe, die in der Tierreihe die gleiche Funktion zu erfüllen haben, in ihrem Bau gemeinsame Züge tragen. Trotz unserer guten

---

[1]) Vgl. dazu auch S. 26 u. 27.

[2]) Vgl. auch die Arbeiten von Schlimpert und Issel (Nr. 74), von v. Hippel (S. 50), Fuchs (S. 113).

Erfahrungen haben wir es nicht gewagt, die Verwendung von Organen von Tieren allgemein zu empfehlen, Es hält jetzt schon schwer, sich in den widersprechenden Resultaten mancher Forscher zurechtzufinden. Wird nun noch die Art des Substrates geändert, ohne daß genügend Erfahrungen vorliegen, so könnten weitere Differenzen in den Ergebnissen auftreten. Aus diesem Grunde ist es durchaus nötig, daß zunächst noch neben Organen, die nicht der gleichen Spezies, wie das zu untersuchende Serum angehören, auch solche der gleichen Art verwendet werden. Erst dann, wenn es sich herausstellt, daß übereinstimmende Resultate erhalten werden, darf man sich mit nicht arteigenen Organen begnügen, immer vorausgesetzt, daß man nicht ein Substrat verwenden will, das bestimmte pathologische Veränderungen aufweist.

Gewinnung des Blutserums: Es sind drei Bedingungen zu erfüllen. Das Serum muß möglichst arm an dialysierbaren Stoffen sein, die mit Ninhydrin reagieren. Man erreicht das, indem man das Blut im nüchternen Zustand entnimmt. Bei allen Fällen, bei denen der Eiweißstoffwechsel lebhaft ist, bei Krankheiten, die mit Gewebszerfall einhergehen, bei Karzinom z. B., dann bei Resorption von Exsudaten, Transsudaten und bei allen eitrigen Prozessen, endlich bei Blutergüssen, enthält das Blutserum immer eine größere Menge solcher Verbindungen. — Das Serum muß ferner absolut frei von Hämoglobin sein. Im Zweifelsfalle ziehe man das Spektroskop zu Rate.

Das Serum muß absolut frei von Formelementen sein. Gegen diesen Punkt wird oft verstoßen. Ein Serum kann absolut klar aussehen und doch Billionen von roten Blutkörperchen enthalten! Man muß das Serum so lange mit einer guten elektrischen Zentrifuge zentrifugieren, bis das Zentrifugierröhrchen an der Wand und dem Boden keine roten Blutkörperchen mehr zeigt. Das Serum wird jedesmal nach erfolgtem Zentrifugieren mit einer Pipette abgehoben und in ein anderes Röhrchen übergeführt. Damit man beim Abheben des Serums nicht mit der Pipette in die Schicht der roten Blutkörperchen gerät, stelle man das Röhrchen auf einen Spiegel. Man kann dann genau verfolgen, an welcher Stelle die Spitze der Pipette sich befindet. Das Blut wird am besten mittels einer absolut trockenen Nadel entnommen und direkt in einem sterilisierten Zentrifugierglas oder noch besser in einem kleinen Erlenmeyerkölbchen aufgefangen. Man läßt das Blut spontan gerinnen und wartet ab, bis sich Serum auspreßt. Jede Maßnahme zur Beschleunigung des Absetzens des Serums birgt die Gefahr der Hämolyse in sich. Man stelle das Blut weder in den Eisschrank noch in den Brutschrank, sondern lasse es bei Zimmertemperatur stehen. Im ersteren Falle ist die Gefahr der Hämolyse sehr groß, im letzteren erfolgt offenbar Autolyse von Formelementen. Gewöhnlich erhält man nach 5—6 Stunden reichlich Serum. Hat es sich nicht genügend abgesetzt, dann zentrifugiert man. Im anderen Fall gießt man das

Serum in ein Zentrifugierrohr und zentrifugiert etwa 5—10 Minuten. Man wird leicht feststellen können, daß scheinbar von Formelementen ganz freies Serum beim erneuten Zentrifugieren eine ganze Schicht roter Blutkörperchen absetzt. Würden diese im Serum verbleiben, dann erhielte man während der Dialyse Hämolyse im Dialysierschlauch! Der Versuch würde ein unrichtiges Resultat ergeben.

Gewöhnlich wird der einzelne Versuch unwillkürlich so angesetzt, daß aus dem Zentrifugierröhrchen z. B. 1,5 ccm Serum entnommen und als Kontrolle angesetzt werden. Erst dann erfolgt die Entnahme für den Versuch Organ + Serum. So kommt es denn, wenn man der Vorschrift nicht genau folgt, sehr leicht dazu, daß im Versuch Organ + Serum sich rote Blutkörperchen befinden. Während der Dialyse tritt Hämolyse ein, und dann haben wir genau die gleichen Verhältnisse, wie bei Verwendung bluthaltiger Organe, nur befindet sich diesmal der Inhalt der Blutkörperchen nicht im Gewebe, sondern im Serum. Auf der Nichtbeachtung der gegebenen Vorschrift beruht die Beobachtung, daß absolut hämoglobinfreies Serum am Schlusse des Versuches ganz rot aussieht. Es ist Wasser von der Außenflüssigkeit in die Hülse hineindiffundiert und hat zur Hämolyse der vorhandenen, jedoch nicht beachteten roten Blutkörperchen geführt.

Es genügen 15—20 ccm Blut. Zum Versand darf nur Serum kommen, das vollständig auszentrifugiert worden ist. Dieses muß auf alle Fälle nochmals

zentrifugiert werden. Das Serum soll nicht über 12 Stunden alt sein, es sei denn, daß man es wirklich steril aufgefangen und aufgehoben hat. Bei der Blutentnahme, dem Auffangen und der Verarbeitung des Blutes arbeite man aseptisch.

Ausführung eines Versuches.

Es gelten für die Durchführung eines Dialysierversuches die folgenden Grundregeln, von denen keine einzige ohne Bedeutung ist:

1. Peinlichste Sauberkeit ist die erste Grundbedingung zum Gelingen der Versuche. Es bezieht sich das auf den Arbeitsplatz und sämtliche Utensilien. Die Pipetten, Reagenzgläser, die Erlenmeyerkölbchen usw. müssen peinlich genau gereinigt und absolut trocken sein.

2. Man verwende ausschließlich sterilisiertes, destilliertes Wasser. Das sog. destillierte Wasser weist oft einen sehr hohen Gehalt an Keimen aller Art auf. Verwendet man beispielsweise solches Wasser als Außenflüssigkeit bei der Dialyse, dann sind Fehlern Tür und Tor geöffnet.

3. Man arbeite möglichst aseptisch und antiseptisch.

4. In dem Raume, in dem die Versuche vorgenommen werden, dürfen weder bakteriologische Arbeiten noch chemische ausge-

führt werden. Vor allem muß ein Brutschrank für diese Versuche reserviert sein. Es ist nicht statthaft, daß der gleiche Brutschrank zu bakteriologischen Zwecken verwendet wird.

5. Man überzeuge sich vor dem Beginne des Versuches, ob alle Utensilien in tadelloser Verfassung zur Stelle sind.

6. Die Versuche können nur bei guter Beleuchtung angesetzt werden. Es ist nicht möglich, mehr als höchstens 5—6 Versuche mit der erforderlichen Sorgfalt durchzuführen.

7. Bevor man an erfolgreiche Versuche denken kann, muß man nicht nur die Ausführung der Methodik beherrschen, sondern man muß auch ihre Grundlagen kennen.

Es genügt nicht, die Methoden genau zu kennen. Man muß über ihnen stehen und sich ganz in sie hineinleben. Niemand wird imstande sein, nach einer noch so genauen Vorschrift, Gewebe sofort in tadelloser Weise zu färben. Selbst einfache chemische Methoden bedürfen der Übung. Die so gründlich durchgearbeitete Elementaranalyse führt immer wieder einmal zu Versagern. Ja selbst die so einfach zu handhabende Kjeldahl-Methode will gründlich erlernt sein. Tritt ein Fehlresultat auf, dann wird es niemandem einfallen, dieses mitzuteilen und die Methode zu beschuldigen, sondern man wird nicht ruhen, bis die Ursache des Fehlers gefunden ist. Der Angabe, „es wurde peinlich genau,

nach der gegebenen Vorschrift gearbeitet" stehe ich nach reicher Erfahrung sehr skeptisch gegenüber. Oft finden sich so grobe Verstöße gegen die Grundlagen der ganzen Methodik, daß a priori Fehlresultate sich ergeben müssen. Man darf nicht deshalb, weil das Verfahren subtiles Arbeiten erfordert, es verwerfen. Es ist ganz gut möglich, daß später Vereinfachungen sich herausbilden werden. Vielleicht wird die Technik manches Hilfsmittel zur Verfügung stellen können. Es wäre jedoch jetzt verfrüht, wollte man schon versuchen, Änderungen in der Durchführung der beiden Methoden herbeizuführen, nachdem nun eine ganze Reihe von Forschern mit ihnen in der jetzigen Form gute Ergebnisse haben. Die Hauptforderung, die jede Methode stellt, ist die, nicht zu ruhen, bis man bei jedem Fehlschlage die Fehlerquelle entdeckt hat. Nur so lernt man diese vermeiden.

Man entnimmt zunächst das Blut. Hat man jedoch Zweifel, ob das zu verwendende Substrat brauchbar ist, dann ist es zweckmäßig, um einer unnützen Blutentnahme vorzubeugen, zuerst das Organ zu prüfen. Diese Prüfung muß dann unmittelbar vor der Anstellung des Versuches wiederholt werden. Das Blut läßt man bei Zimmertemperatur spontan gerinnen.

Vor jedem Versuche wird, unmittelbar vor der Anstellung des Versuches, das Organ geprüft. Man unterlasse diese wichtige Regel nie! Es könnte ja sein, daß alle Teile eines Organes frei von auskochbaren, mit Ninhydrin reagierenden Stoffen

waren, bis auf das eine oder andere Stück. Man mache es sich zur Pflicht, im Protokoll stets zu vermerken: Organ geprüft!

Man nimmt so viel von dem Gewebe, als man zu den anzustellenden Versuchen benützen will, und gibt dazu höchstens die fünffache Menge Wasser. Braucht man so wenig Gewebe, daß man mit dem Kochen Schwierigkeiten hat, dann nimmt man mehr davon, gibt jedoch den Überschuß des angewandten Organes sofort in die den Rest desselben enthaltende Flasche zurück, falls man ihn später noch verwenden will. Läßt man das Organ einige Zeit stehen, dann infiziert es sich. Man koche das Organ niemals aus, ohne es vorher noch einmal revidiert zu haben. Es darf keine bluthaltigen Stellen zeigen. Ferner zerzupfe man das Gewebe zu kleinen Partikeln, bevor man mit dem Kochen beginnt. Es wäre ein sehr großer Fehler, würde man größere Stücke auskochen und sie nachher im zerkleinerten Zustande anwenden. Es könnte immerhin der Fall eintreten, daß im Inneren solcher Stücke Produkte eingeschlossen sind, die diffundieren und mit Ninhydrin reagieren. Sie entgehen der Beobachtung, weil sie nicht nach außen gelangen. Kocht man z. B. eine Linse als Ganzes, dann zeigt das Kochwasser bald keine Ninhydrinreaktion mehr. Wird sie nun zerkleinert, dann erhält man beim Auskochen der Stücke sofort eine intensive Reaktion! Beim Kochen ist die äußerste Schicht der Linse koaguliert und bildet nun einen festen Abschluß. Genau so kann es sich mit anderen Geweben

verhalten. Deshalb koche man vor der Anstellung des Versuches das Organ in der Zerkleinerung, in der man es anzuwenden beabsichtigt.

Man kocht am besten im Reagenzglas und zwar fünf Minuten lang. Man muß energisch kochen. Man filtriert durch ein kleines, gehärtetes Filter und gibt zu 5 ccm Filtrat mindestens 1 ccm der 1 %igen Ninhydrinlösung. Sollte man nicht 5 ccm Filtrat erhalten, so bedeutet es natürlich keinen Fehler, wenn man mit 1 ccm Ninhydrinlösung kocht, denn je schärfer die Bedingungen dieser Probe sind, um so besser!

Man kocht, wie Seite 154 beschrieben worden ist, unter Zuhilfenahme eines Siedestabes eine Minute. Nur dann, wenn die Lösung auch jede Spur einer Violettfärbung vermissen läßt, darf man das Organ verwenden. Man wartet mit der Feststellung des Aussehens der Lösung eine halbe Stunde. Braucht man das Organ nicht sofort, dann überschichtet man es sofort mit Toluol.

Ergibt diese Probe noch eine Färbung, dann muß man das Substrat wieder mit der fünffachen Menge destillierten Wassers auskochen, bis die Probe negativ ausfällt.

Man gibt nun so viele geeichte Dialysierhülsen, als man braucht, in leere, trockene Erlenmeyerkölbchen und beschickt die Hülsen mit ca. $^1/_2$ g des Organes. Diese Menge gibt man vorher auf Fließpapier und preßt damit scharf ab. Würde man das Organ direkt im nassen Zustande in die Hülse bringen, dann würde ev. durch die

damit bewirkte Verdünnung des Serums eine Reaktion, die bei Fernhaltung jeder Fehlerquelle schwach positiv ausfallen würde, negativ bleiben können. Niemals fasse man das Gewebe mit den Händen an!

In die mit Gewebe beschickte Hülse gibt man nunmehr 1 bis 1,5 ccm Serum. Man mache es sich zur Regel stets diesen Versuch zuerst fertig zu stellen. Dann gibt man in eine leere Dialysienhülse ebenfalls 1 resp. 1,5 ccm Serum (Kontrollversuch).

Nun spült man die Hülsen, wie Seite 145 beschrieben, gründlich mit destilliertem Wasser ab und setzt sie nun in mit 20 ccm destilliertem, sterilisiertem Wasser beschickte Erlenmeyerkölbchen. Dann gießt man eine große Menge Toluol in die Hülse und auf die Außenflüssigkeit. Man sorgt hierbei dafür, daß der das Toluol überragende Teil der Hülse mit Toluol getränkt wird.

In diesem Stadium des Versuches können sich folgende zwei Fehlerquellen einstellen. Einmal wird bei der Ausspülung der Hülse Wasser in diese hineingelassen. Arbeitet man nicht peinlich genau, dann entstehen große Verdünnungen. Die Hülse muß beim Abspülen vollständig verschlossen werden. Den zweiten Fehler, der sich beim Ansetzen des Versuches ereignen kann, konnte ich dieser Tage zufällig beobachten. Entgegen der Vorschrift wurde das Kölbchen mit 20 ccm Wasser und viel Toluol beschickt und erst dann die Hülse mit dem Inhalt eingetaucht. Dabei stieg nun die Flüssigkeitsschicht so hoch, daß Flüssigkeit von außen nach innen überging. Außerdem berührte

der Schlauch den Hals des Erlenmeyerkölbchens an mehreren Stellen. An diesen war eine Flüssigkeitsschicht kapillar eingeschlossen. Sie stellte eine Kommunikation des Hülseninhaltes mit der Außenflüssigkeit her! Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß man niemals das Toluol aufgießen darf, bevor der Dialysierschlauch in die 20 ccm Wasser versenkt ist. Jetzt kann man die Zugabe des Toluols genau bemessen und dafür sorgen, daß die Hülse innen und außen mindestens 0,5 cm über die Toluolschicht hinausragt. Ferner verwende man nur Erlenmeyerkölbchen mit weitem Hals!

Nunmehr kommen die Kölbchen in den Brutschrank, der 37 Grad aufweisen muß. Bei höherer Temperatur würden die Fermente geschädigt und bei niederer würde der Abbau zu langsam vor sich gehen.

Nach ca. 16 Stunden wird der Versuch unterbrochen. Auf dem Hülseninhalt und der Außenflüssigkeit muß am Schluß des Versuches noch viel Toluol stehen. Am besten stellt man die nummerierten Erlenmeyerkölbchen ohne jede besondere Ordnung auf. Nunmehr werden die Hülsen aus diesen entfernt und am besten bis zur Beendigung des Versuches in leere Erlenmeyerkölbchen gestellt. Man bewirkt mit der Fortnahme des Schlauches gleichzeitig eine gleichartige Mischung des Dialysates. Vor allem vermeidet man eine gewiß nicht selten vorkommende Fehlerquelle. Ist nämlich das Kölbchen mit etwas zuviel Toluol beschickt, oder war die Hülse bei der Anstellung des Versuches nicht tief

genug in die Außenflüssigkeit versenkt worden, dann kann es leicht vorkommen, daß beim Einführen der Pipette Flüssigkeit von außen in die Hülse übertritt. Saugt man in diesem Momente kräftig mit der Pipette, dann kann auch umgekehrt Hülseninhalt in diese aufgenommen werden!

Man entnimmt nunmehr mittels einer Pipette, die man verschlossen durch die Toluolschicht durchführt, 10 ccm des Dialysates, und gibt diese in ein trockenes, weites, absolut reines Reagenzglas. Für jedes Dialysat verwendet man selbstverständlich eine besondere, absolut reine und trockene Pipette. Niemals versuche man, so zu arbeiten, daß man die Pipette nach Gebrauch rasch mit Wasser, Alkohol und Äther reinigt. Zu leicht ist die Reinigung unvollkommen. (Vor allen Dingen ist die Gefahr der Verunreinigung mit Speichel sehr groß. Vgl. S. 147.)

Jetzt fügt man zu jeder Probe 0,2 ccm der 1 %igen wässerigen Ninhydrinlösung und ferner einen trockenen Siedestab (vgl. S. 153). Nun kocht man eine Probe nach der anderen vollständig gleichmäßig eine volle Minute (vgl. hierzu S. 154). Nach einer halben Stunde wird festgestellt, welche Proben eine Färbung aufweisen und welche nicht. Erst dann sieht man nach, welche Fälle es sind. Sind Proben vorhanden, die stärker eingedampft worden sind als andere, dann werden sie verworfen, wenn es sich um positive Reaktionen handelt. Es kann zum Beispiel vorkommen, daß das Dialysat des Serums eine negative Reaktion gibt, während Serum

+ Organ eine leichte Violettfärbung zeigt. Sind beide Proben nach der Vorschrift gleich gekocht worden, dann sind sie auch gleichmäßig eingedunstet. In diesem Falle gilt auch die leichteste Färbung unbedingt als positiv.[1]) Wenn dagegen die Probe: Serum + Organ stärker eingedunstet war, dann ist die Möglichkeit gegeben, daß die stärkere Konzentration die Ursache der Färbung ist. Trotz absolut gleicher Mengen der mit Ninhydrin reagierenden Stoffe im Dialysat des Serums und desjenigen des Versuches Serum + Organ ist durch das stärkere Eindampfen eine höhere Konzentration bewirkt worden. Ist man außerstande gleichmäßig zu kochen, dann bleibt nichts anderes übrig, als das Kochen in einem Wasserbade durchzuführen. Man stelle die zu vergleichenden Proben in einen Ständer und versenke diesen in ein Wasserbad. Man muß länger kochen, als beim Erhitzen über freier Flamme. 2—3 Minuten genügen. Man muß, da diese Art des Kochens noch nicht an einem großen Materiale geprüft ist, die beste Zeit noch ausprobieren.

Exakte Vergleiche sind nur dann möglich, wenn die Reagenzgläser absolut gleich weit sind und genau

---

[1]) Ist die Reaktion sehr schwach, dann kann man versuchen, sie in der folgenden Weise zu verstärken. Man gibt zu den abgekühlten Lösungen — Dialysat des Versuches Serum allein und Serum + Substrat — noch einmal je 0,2 ccm der Ninhydrinlösung und kocht eine Minute. Oft wird dann die Reaktion stärker. Selbstverständlich muß auch hier der Vergleich mit dem Dialysat des Serumversuches gezogen werden. Die vorliegenden Erfahrungen sind noch zu gering, um dieses Verfahren allgemein zu empfehlen.

die gleiche Wanddicke haben. Man halte sich zur Entscheidung derartiger Fälle stets eine Anzahl Reagenzgläser, die dieser Anforderung absolut entsprechen, vorrätig. Um sich von der Wichtigkeit dieser Maßnahme zu überzeugen, gieße man eine schwach blau gefärbte Lösung in ein weites und in ein enges Reagenzglas. Es wird die erstere Lösung viel tiefer blau erscheinen, als die letztere. Man würde somit in diesem Falle eine unrichtige Diagnose stellen!

Es sind folgende Fälle möglich. Der gewöhnliche Ausfall der Reaktion ist entweder: Dialysat von Serum und von Serum + Organ negativ. Dann ist kein Abbau erfolgt. Hätte man mit Plazenta gearbeitet, so würde man verneinen, daß eine Plazenta in lebensfrischem Zustande mit dem betreffenden Organismus in Verbindung steht. Oder es ist Serum allein negativ und Organ + Serum positiv. Die Diagnose lautet auf Schwangerschaft oder besser auf eine vorhandene Plazenta, die noch aktiv mit dem mütterlichen Organismus in Verbindung steht.

Es kann vorkommen, daß das Serum allein genügend Substanzen an das Dialysat abgibt, um unter den gewählten Bedingungen eine positive Reaktion zu geben. Wenn in einem solchen Fall die Probe Organ + Serum eine unzweifelhaft stärkere Blaufärbung aufweist, dann wird der Fall als positiv reagierend gebucht. Sobald jedoch der Unterschied in der Farbenintensität klein ist, wird der Versuch nochmals mit weniger, z. B. nur 1 ccm Serum an-

gesetzt. Es wird sich dann klar entscheiden, ob ein Abbau eintritt oder nicht, indem die Serumprobe dann negativ wird.

Niemals darf man das Eintreten der Reaktion bei künstlicher Beleuchtung feststellen! Ebensowenig darf man die Reagenzgläser im Reagenzglasgestell vergleichen. Man muß jedes einzelne herausnehmen und auf weißem Papier im durchfallenden und auch im auffallenden Licht betrachten.

Gegen diese Vorschrift wird sehr oft verstoßen. Oft werden Reaktionen als positiv erklärt, die bei genauer Besichtigung auch nicht die leiseste Färbung zeigen. Hat jemand eine Probe als eben gerade wahrnehmbar positiv bezeichnet, dann vertausche man in der Hand eine Anzahl von Proben und nur dann, wenn ohne Zögern immer wieder die gleiche Probe als gefärbt bezeichnet wird, verlasse man sich auf die Beurteilung der Reaktion.

Schwierigkeiten machen einzig und allein rötliche und braungelbe Farbtöne. Sie haben nichts mit der Ninhydrinreaktion zu tun. Man kann sie leicht erkennen, indem man eine wirklich violette Lösung so lange mit Wasser verdünnt, bis die Farbenintensität der zu vergleichenden Probe gleich ist. Man sieht dann sofort, daß trotz der großen Verdünnung die Farbe violett bleibt. Ein rötlicher resp. braungelber Farbton beweist, daß entweder nicht ganz sorgfältig gearbeitet wurde oder das Blut Säuren resp.

Alkalien enthält, die überwiegen. Die Versuche müssen wiederholt werden, denn es könnte ja sein, daß unter den vorhandenen Bedingungen eine positive Reaktion verdeckt wird. Wir werden weiter unten bei der Besprechung der Fehlerquellen noch auf weitere Einzelheiten zurückkommen.

Unter Umständen kann noch eine besondere Kontrollprobe notwendig werden. Es ist dies zum Beispiel dann der Fall, wenn man Mikroorganismen auf einem Nährboden gezüchtet hat, den man nicht ganz, z. B. durch Zentrifugieren entfernen kann. In diesem Falle muß man den keimfreien Nährboden für sich so lange auskochen, bis das filtrierte Kochwasser mit Ninhydrin keine Färbung mehr gibt. Ferne behandelt man die Kultur ganz gleich und setzt dann folgende Proben an: 1. Serum allein, 2. Serum + Nährboden und 3. Serum + Kultur. Würde der Versuch 2 auch einen Abbau ergeben, dann würde selbstverständlich eine positive Reaktion bei Versuch 3 nicht beweisen, daß die verwendeten Mikroorganismen abgebaut worden sind.

Eine sehr wichtige Kontrollprobe zur Prüfung der Zuverlässigkeit des Organes resp. des verwendeten Substrates ist die folgende. Man setze von dem Substrat ca. die 5—10fache Menge der zum Versuch angewandten Masse an und gebe 5 ccm Wasser hinzu und dialysiere 16 Stunden im Brutschrank gegen 20 ccm destilliertes Wasser. Dann enge man das Dialysat auf dem Wasser-

bade auf 5 ccm ein und koche diese in der gewohnten Weise mit 1 ccm Ninhydrinlösung. Die Lösung muß absolut farblos bleiben. Diese Probe fällt nach meinen Erfahrungen stets negativ aus, wenn die Substrate nach Vorschrift bereitet worden sind. Sie ist nur notwendig zur ersten Prüfung des Organes und wird dann ausgeführt, wenn Zweifel über die Brauchbarkeit des Organs entstehen. Da man ja stets wieder das gleiche Organ zu Versuchen verwendet, bei denen ein Abbau nicht zu erwarten ist, läuft sowie so immer eine Kontrolle über die Zuverlässigkeit des Organes mit. Zeigen sich bei solchen Versuchen Fehler, dann prüfe man sofort die Hülsen und ferner das Organ in der genannten Weise. Die Angabe, daß als Kontrollversuch Organ allein angesetzt worden sei — 0,5 g Organ — und 10 ccm des Dialysates eine negative Reaktion ergeben hätten, beweist immer, daß die Grundlagen der ganzen Methodik mißverstanden sind. Ein Organ müßte doch schon unglaublich ungenügend zubereitet worden sein, wenn es an 20 ccm Dialysat soviel mit Ninhydrin reagierende Stoffe abgeben würde, daß die in gewöhnlicher Weise ausgeführte Reaktion positiv ausfällt!

Wir haben die Ausführung des Versuches so geschildert, wie er jetzt vorgenommen wird. Früher wurde zum Nachweis des Eiweißabbaus die Biuretreaktion verwendet. Zu 10 ccm des Dialysates wurden 2,5 ccm 33 %ige Natronlauge gegeben und dann mit sehr verdünnter Kupfersulfatlösung über-

schichtet. Vgl. hierzu S. 149. Zeigte sich ein violetter bis rötlicher Ring, dann wurde die Reaktion als positiv betrachtet.

Die Biuretprobe ist ausschließlich deshalb gegenüber der Ninhydrinprobe zurückgestellt worden, weil die meisten Untersucher schwache Biuretreaktionen nicht mit Sicherheit erkennen können. Wer jedoch in der Lage ist, die Biuretreaktion auch bei geringem Ausfall feststellen zu können, sollte unter allen Umständen auch diese Probe beibehalten.

Die Fehlerquellen des Dialysierverfahrens.

Es sind zahlreiche Möglichkeiten vorhanden, die zu Fehlresultaten führen können. Wir betrachten sie am besten von den einzelnen Utensilien und Manipulationen aus und verweisen noch besonders auf die bei der Besprechung der Methode erwähnten Fehlerquellen.

1. Die Hülsen. Es wird vorausgesetzt, daß die Hülsen peinlich genau geprüft sind. Es dürften im Durchschnitt von den Dialysierhülsen der Firma Schleicher und Schüll zirka 20—30 % unbrauchbar sein[1]). Fast immer sind solche darunter, die Eiweiß durchlassen. Die Hülsen können nachträglich unbrauchbar werden. Einmal können sie durchlässig für Eiweiß werden. Das tritt wohl nur dann ein, wenn die Hülsen miß-

[1]) Neuerdings sind bis 80 % unbrauchbare Hülsen beobachtet worden. Es wäre sehr erwünscht, wenn eine Dialysierhülse hergestellt würde, die wenigstens absolut sicher eiweißundurchlässig ist.

handelt werden. Sie dürfen nicht mit einer rauhen Bürste bearbeitet werden. Ferner darf man sie nicht lange kochen. Die Hülsen können durch Kochen undurchlässig für Pepton werden. Man muß die Hülsen hauptsächlich wässern und fast gar nicht kochen. Die Hülsen müssen in sterilisiertem Wasser unter viel Toluol aufbewahrt werden. Vgl. S. 155. Niemals lasse man die Hülsen mit Inhalt längere Zeit stehen.

Eine große Fehlerquelle, die jedoch bei richtigem Arbeiten unmöglich eintreten kann, ist die, daß die Hülsen nicht genügend gereinigt werden. Es enthält dann die Hülsenwand noch Spuren von Stoffen, die mit Ninhydrin in genügender Konzentration reagieren. Sind die Mengen dieser Stoffe an und für sich auch so gering, daß sie selbst niemals eine Farbreaktion ergeben, so können sie doch durch Addition zu im Serum vorhandenen analogen Stoffen eine sonst negative Reaktion zu einer positiven machen. Man schenke deshalb der richtigen Behandlung der Hülsen die größte Aufmerksamkeit!

Die Hülsen müssen etwa aller vier Wochen wieder geprüft werden. Stellen sich schon früher Fehldiagnosen ein und sind andere Fehler ausgeschlossen, so prüfe man sofort die Hülsen auf Eiweißdurchlässigkeit und gleichmäßige Durchlässigkeit für Peptone.

2. Das Serum. Hier kommen nur in Betracht: das Alter, die Möglichkeit einer Infektion, die Hämolyse

und der Gehalt des Serums an roten Blutkörperchen und anderen Formelementen. Vgl. hierzu S. 166, 167.

3. Das Organ. Dieses ist wohl fast immer die Ursache der Fehldiagnosen. Es wird meistens übersehen, daß es sich bei der Anstellung der Versuche und ihrer Duchführung um quantitative Verhältnisse handelt. Es sind zwei Fälle zu unterscheiden:

1. Die Biuretreaktion. Das Serum gibt allein keine Stoffe ab, die dialysieren und die Biuretreaktion geben. Es ist somit das Serum in bezug auf Verbindungen, die die Biuretreaktion geben, gleich Null zu setzen. Es ist verhältnismäßig leicht, das Organ so auszukochen, daß das Kochwasser keine Biuretreaktion mehr gibt. Wenn die Ninhydrinreaktion negativ ausfällt, dann wird man niemals eine Biuretreaktion erhalten. Bringt man ein solches Organ mit Serum zusammen und gibt nunmehr das Dialysat eine positive Biuretprobe, dann ist man sicher, daß ein Abbau stattgefunden hat. Die Verhältnisse liegen hier sehr einfach.

2. Die Ninhydrinreaktion. Um die folgenden Darstellungen zu verstehen, muß man sich einprägen, daß das Blutserum immer in wechselnden Mengen Verbindungen enthält, die unter der Peptongrenze sich befinden und mit Ninhydrin reagieren. Nach einer Mahlzeit, bei der Eiweiß aufgenommen wurde, steigt die Menge dieser Stoffe im Serum sofort an. Aus diesem Grunde soll man das Blut nüchtern entnehmen.

Es waren zahllose Versuche notwendig, um festzustellen, welche Menge von Serum im allgemeinen nur so viel der erwähnten Substanzen an das Dialysat abgibt, daß die Reaktion mit Ninhydrin negativ bleibt. *Zu* wenig Serum möchte man nicht anwenden, um den Abbau des Organeiweißes möglichst umfassend zu gestalten. Es zeigte sich, daß 1,5 ccm Serum im allgemeinen angewandt werden können. Selbstverständlich kann unter Umständen auch mehr Serum so wenig mit Ninhydrin reagierender Stoffe abgeben, daß die Reaktion mit dem Dialysat negativ bleibt. Es kann auch umgekehrt vorkommen, daß 1,5 ccm Serum allein schon ein positiv reagierendes Dialysat liefern. Das ist der Grund, weshalb der Kontrollversuch mit Serum allein absolut unerläßlich ist. Er zeigt an, ob das Serum die Voraussetzung, daß es nicht schon allein genügend Stoffe zur Reaktion mit Ninhydrin abgibt, erfüllt. Selbstverständlich muß man zum Organ aus dem erwähnten Grunde genau die gleiche Menge Serum zufügen, wie man zur Kontrolle mit Serum allein genommen hat. Niemals darf aus dem Umstande, daß der Versuch mit Serum allein eine positive Reaktion gibt, der Schluß gezogen werden, daß während der Dauer des Versuches im Serum Proteine abgebaut worden sind! Die die Reaktion veranlassenden Stoffe waren von Anfang an zugegen.

Fällt nun die Reaktion mit Serum allein negativ aus, dann besagt das einzig und

allein, daß das Dialysat jene Verbindungen, die mit Ninhydrin reagieren, in einer Konzentration enthalten hat, die nicht genügte, um eine Färbung zu geben. Mehr besagt der Befund nicht. Vor allem sagt er nicht aus, daß jene Verbindungen fehlen. Engt man ein derartiges Dialysat ein, dann gibt es schließlich ebenfalls eine positive Reaktion.

Wir stehen somit vor der Tatsache, daß wir nur feststellen können, ob genügend Verbindungen zur Farbreaktion zugegen sind, nicht aber wieviel davon. Wenn nun die folgenden Bedingungen erfüllt sind, dann macht dieser Umstand gar keine Schwierigkeiten. Das Organ muß absolut frei von Stoffen sein, die mit Ninhydrin reagieren und sich auskochen lassen, d. h. ins Filtrat übergehen. Man darf beim Abwaschen der Hülsen kein Wasser in diese eintreten lassen. Das Organ muß vor dem Einfüllen in die Hülse abgetrocknet werden. Es darf beim Aufbewahren im Brutschrank absolut keine Verdunstung des Dialysates eintreten. Ferner darf man beim Kochen der eigentlichen Proben keine ungleichmäßige Verdampfung herbeiführen.

Ein Beispiel möge diese Verhältnisse klarlegen. Wir wollen annehmen, es seien 12 Versuche mit Serum von Nichtschwangeren angestellt worden. Das Serum habe in allen Fällen ein negatives Resultat ergeben. Daraus folgt, daß sämtliche Dialysate jene Kon-

zentration an Verbindungen, die mit Ninhydrin unter Farbstoffbildung reagieren, nicht erreicht haben. Erst von einer bestimmten Konzentration an tritt Färbung auf. Wir wollen diese Grenze mit 1 bezeichnen. Es sind nun beispielsweise die in nachstehender Tabelle angeführten Fälle möglich.

Fall	Versuche mit Serum allein Ninhydrin-probe	Gehalt des Serums an Verbindungen, die mit Ninhydrin bei genügender Konzentration unter Farbstoff-bildung reagieren würden	Versuch mit Organ + Serum Organ = 0 Ninhydrin-probe	Versuch mit Organ + Serum Organ = 0,10 Ninhydrin-probe	Versuch mit Organ + Serum Organ = 0,50 Ninhydrin-probe
1.	—	0,12	—	—	—
2.	—	0,45	—	—	—
3.	—	0,84	—	—	+
4.	—	0,65	—	—	+
5.	—	0,89	—	—	+
6.	—	0,98	—	+	+
7.	—	0,87	—	—	+
8.	—	0,99	—	+	+
9.	—	0,42	—	—	—
10.	—	0,86	—	—	+
11.	—	0,78	—	—	+
12.	—	0,75	—	—	+

Es sind mit den gleichen Sera und den gleichen Mengen drei Versuchsserien ausgeführt worden. Beim ersten Versuch war das Organ = 0, d. h. es war absolut frei von Stoffen, die auskochbar und filtrierbar waren und unter strengsten Bedingungen mit Ninhydrin

unter Farbstoffbildung reagierten. Überall addierte sich zu der Menge von Stoffen, die vom Serum allein dem Dialysat übergeben wurden, 0 g derartiger Verbindungen hinzu. Somit blieb auch beim Versuch Serum + Organ die Ninhydrinreaktion selbstverständlich negativ. Beim zweiten Versuch wurde ein Organ genommen, das gerade noch eine Spur von reagierenden Stoffen an das Kochwasser abgab. Wir wollen annehmen, es enthalte 0,10 g[1]) solcher Verbindungen. Diese Menge addiert sich zu der Menge jener Verbindungen hinzu, die das Serum abgibt. Es wird Fall 6 und 8 positiv! Es wird der Grenzwert 1 überschritten. Also durch einfache Addition eine positive Reaktion und damit zwei Fehldiagnosen! Die dritte Versuchsreihe zeigt den Ausfall der Ninhydrinreaktion, wenn das Organ noch mangelhafter präpariert ist.

Genau der gleiche Zustand wird erreicht, wenn die Dialysate im Brutschrank ungleich verdunsten. Nehmen wir z. B. Fall 6 und 8. In beiden Fällen erreicht das Serum allein schon fast den Grenzwert 1. Würde nun das Dialysat beim Versuch Organ + Serum stärker eindunsten oder nachher beim Kochen der Proben das entsprechende Dialysat stärker eingedampft als dasjenige des zugehörigen Kontrollversuches mit Serum allein, dann würde ebenfalls ausschließlich durch Konzentration eine positive Re-

[1]) Es handelt sich hier nur um ein Beispiel. Selbstverständlich würden in Wirklichkeit nicht 0,10 an das Dialysat übergehen wenn das Organ nur soviel abgeben kann, sondern weniger.

aktion und damit eine Täuschung hervorgebracht werden!

Diese Beispiele mögen jeden warnen, die gegebene Methodik in ungenügender Weise anzuwenden. Man wird verstehen, daß Fehldiagnosen vorgekommen sind, und daß andererseits wieder ausgezeichnete Resultate gemeldet werden.

In Wirklichkeit wird der Grenzwert 1 nicht oft erreicht. Leider ist dies jedoch gerade dann der Fall, wenn Karzinom, Myom, Salpingitis, Exsudate, Eiterungen, Blutungen in Gewebe usw. vorliegen, d. h. gerade dann, wenn die Methode differentialdiagnostisch Wertvolles leisten sollte. Es ist klar, daß die Untersuchung derartiger Fälle doppelt zur Vorsicht mahnt.

Von ausschlaggebender Bedeutung für den Ausfall der Versuche ist, daß man unter absolut den gleichen Bedingungen den eigentlichen Versuch und den Kontrollversuch durchführt. Vor allem muß ganz reines destilliertes Wasser verwendet werden. Wasser, das sauer oder alkalisch reagiert, muß zu Fehlresultaten führen. Das Ninhydrin reagiert nicht nur mit Eiweiß und Eiweißabbaustufen, sondern unter bestimmten Bedingungen auch mit anderen Verbindungen z. B. Zucker.[1]) Man wird diese nie vor sich haben, wenn man mit destilliertem Wasser arbeitet. Das Organ kann, wenn es der

---

[1]) Vgl. W. Halle, E. Loewenstein und E. Přibram: Bemerkungen über Farbreaktionen des Triketohydrindenhydrats (Ninhydrin). Biochem. Zeitschr. 55. 357. 1913.

Vorschrift entsprechend ausgekocht worden ist, keine Stoffe abgeben, die die Reaktion der Flüssigkeit beeinflussen und nicht dem Eiweiß angehören. Kohlehydrate sind gewiß keine mehr vorhanden. Dazu kommt noch, daß in jedem Falle der Kontrollversuch mit Serum vorliegt. Würde dieses viel Zucker enthalten und gleichzeitig die Reaktion der Außenflüssigkeit beeinflussen, dann wäre es denkbar, daß eine Färbung auftreten würde, die nicht auf Eiweißabbaustufen zurückzuführen ist. Es müßte jedoch die Probe mit Serum allein und diejenige mit Serum + Substrat das gleiche Ergebnis haben! Selbst Blutserum von Diabetesfällen ergeben keine durch Zucker bedingte positive Reaktionen. Die Nichtbeachtung der Vorschriften für das Wasser äußern sich meistens darin, daß eine in Wirklichkeit positive Reaktion negativ ausfällt. Sie ist nämlich sehr empfindlich gegen Säuren und Alkalien resp gegen H- und OH-Jonen.

Aus den angegebenen Gründen muß man auch die Organe stets mit destilliertem Wasser auskochen und sie sowohl als auch die Hülsen in solchem aufbewahren. Auch das Abspülen der Hülsen besorge man mit destilliertem Wasser.

Schließlich sei noch einer Fehlerquelle gedacht, die sich bis jetzt nicht bemerkbar gemacht hat. Es könnte der Fall eintreten, daß das dem Serum zugesetzte Substrat aus diesem Stoffe adsorbiert und zurückhält. Dieser Fall könnte sich so äußern, daß Serum allein

positiv reagiert, während das Dialysat im Versuche Organ + Substrat eine negative Reaktion zeigt. Ferner könnte eine Reaktion negativ ausfallen, obwohl ein Abbau eingetreten ist. Die optische Methode würde solche Fehlerqnellen rasch klarlegen.

Nicht ein einziger Punkt der Vorschriften entbehrt einer bestimmten Begründung. Meist sind es Kleinigkeiten, an denen die Untersuchungen gescheitert sind. Ein Blick auf die Literatur zeigt jedoch, daß jetzt schon an vielen Orten die Methode richtig angewandt wird und zu überraschend schönen Erfolgen führt.

Weitere Fehlerquellen sind: Anwendung von nicht trockenen Gefäßen, von mit der Hand angefaßten Siedestäben, Verunreinigungen der Pipetten mit Speichel, ungenaues Abmessen der Ninhydrinlösung, Anwendung von infiziertem Wasser, Züchtung von Bakterien neben den Verdauungsversuchen im gleichen Brutschrank, ungenügende Überschichtung des Hülseninhalts und der Außenflüssigkeit mit Toluol, unkonstante Temperatur des Brutschrankes, Arbeiten in Räumen, in denen saure oder alkalische Dämpfe entwickelt werden. Alle diese Fehlerquellen dürften eigentlich kaum vorkommen. Dagegen wird oft folgendes übersehen. Nachdem die Hülse mit dem Organ und dem Serum beschickt ist und das Toluol zugegeben worden ist, muß man unbedingt nachsehen,

ob auch das ganze Gewebe vom Serum und Toluol bedeckt ist. Klebt ein auch noch so kleines Stück Gewebe über der Toluolgrenze, dann kann dieses in den 16 Stunden faulen und grobe Fehler veranlassen.

Zum Schlusse seien noch folgende Ergänzungen angegeben, die bis jetzt nicht allgemein in Gebrauch genommen worden sind, weil sie nicht absolut notwendig sind. Man kann statt der Kontrolle mit Serum allein eine solche mit Organ + inaktiviertem Serum einschalten. Das Serum wird 30 Minuten auf 60 Grad erwärmt. Diese Art der Kontrolle vermag ein nicht genügend präpariertes Organ anzuzeigen.

Von der Idee ausgehend, daß ein bestimmter Grenzwert vorhanden sein muß, um mit Ninhydrin eine Farbreaktion zu geben, könnte man daran denken, daß die Prüfung des filtrierten Kochwassers mit 1 ccm Ninhydrinlösung nicht genügt. Wir haben deshalb eine Seidenpeptonlösung dargestellt, die so stark verdünnt wurde, bis 5 ccm davon mit 1 ccm Ninhydrinlösung eben keine Färbung mehr gaben. Es wurden nun 2,5 ccm filtriertes Kochwasser und 2,5 ccm dieser Seidenpeptonlösung zusammengegeben. Dann wurden 2 ccm der Ninhydrinlösung zugefügt. Das Gemisch wurde in der gewohnten Weise eine Minute gekocht. Die Reaktion blieb negativ. Es wäre immerhin möglich gewesen, daß durch Addition der Grenzwert erreicht worden wäre. Ferner wurde ein solches Gemisch von 10 ccm auf 5 ccm eingeengt. Nach Zusatz von 1 ccm und ferner von 2 ccm Ninhydrinlösung trat keine Färbung ein.

Schließlich sei nochmals betont, daß ein Organ, das bluthaltig ist, häufig auch dann versagt, wenn es die Bedingung mit dem Kochwasser vollständig erfüllt (vgl. S. 157, 161).

Vielfach ist der Wunsch geäußert worden, es möchte speziell für den Ausfall der Ninhydrinreaktion eine Farbenskala angegeben werden, damit die Stärke der Reaktion allgemein gleichartig angegeben werden könne. Er läßt sich nicht gut erfüllen, weil die Ninhydrinreaktion sich nicht scharf abstufen läßt. Jeder einzelne Untersucher wird bei einiger Erfahrung bald beurteilen können, ob die Reaktion stark, mittelstark, schwach oder sehr schwach ausgefallen ist. Außerdem darf man der Intensität der Reaktion kein zu großes Gewicht beilegen. Es ist wohl möglich, daß z. B. im einen Falle eine Menge hochmolekularer Peptone im Dialysat vorhanden ist. Die Biuretreaktion ist auffallend stark, dagegen die Ninhydrinreaktion schwach. Umgekehrt ist der extreme Fall denkbar, daß der Abbau die Peptongrenze unterbietet. Man erhält eine tiefblaue Ninhydrinreaktion als Zeichen dafür, daß viele Verbindungen mit der Struktur der Aminosäuren vorhanden sind, während die Biuretreaktion negativ ausfällt. Diese Bemerkungen zeigen schon, daß das Ninhydrin viel mehr Verbindungen der Reihe der Eiweißabbaustufen erkennen läßt, als die Biuretreaktion.

Gewiß läßt sich die ganze Methodik des Dialysierverfahrens noch mannigfaltig modifizieren. Vor allem

kann man die Apparatur vervollkommnen. Man könnte z. B. daran denken, einen Apparat zu konstruieren, der es ermöglicht, die Lösungen bei der Ninhydrinreaktion auf einmal gleichmäßig unter Ausschluß jeder Verdunstung zu kochen. Wir haben mit Absicht keine solchen Vorschläge gemacht, weil uns der große Vorteil der jetzigen Anwendungsform der Methodik darin zu liegen scheint, daß sie einfach, klar und übersichtlich ist. Wir haben auch Versuche angestellt, um die Darstellung der Organe zu vereinfachen und vor allem abzukürzen. Studien mit unter besonderen Kautelen bei 37° getrockneten und gepulverten Organen ergaben gute Resultate, doch besteht die Gefahr, daß sie leicht infiziert werden. Auf jeden Fall müssen so vorbereitete Organe auch vor dem Gebrauch geprüft werden. Das Auskochen hat zudem den Vorteil, daß das Gewebe aufgelockert und dadurch der Fermentwirkung zugänglicher gemacht wird.

2. Die optische Methode.

Prinzip der Methode. Die optische Methode gestattet, Veränderungen optisch aktiver Substrate durch Feststellung von Drehungsänderungen mittels eines Polarisationsapparates nachzuweisen.

Wir verfolgen mittels der optischen Methode im Prinzip genau dasselbe, wie mit dem Dialysierverfahren. Bei diesem letzteren stellen wir die Umwandlung eines Kolloids

in ein diffundierbares Kristalloid fest. Sie erfolgt durch hydrolytischen Abbau. Bei der optischen Methode gehen wir aus rein technischen Gründen nicht von Eiweiß aus, sondern von aus diesem dargestelltem Pepton. Eiweiß können wir nicht verwenden, weil es uns behindern würde, das Drehungsvermögen des Substrat-Serumgemisches festzustellen. Es würde Fällungen erzeugen oder doch das Gemisch so heterogen machen, daß feine Drehungsänderungen nur schwer zu verfolgen wären. Bei der Anwendung der optischen Methode lassen wir den Abbau durch im Serum vorhandene Fermente später einsetzen als beim Dialysierversuch. Wir nehmen dem Ferment eine Strecke des Abbaus ab, indem wir das Eiweiß im Reagenzglas in Pepton umwandeln. Es muß unser Bestreben sein, das Peptongemisch möglichst hochmolekular zu erhalten, denn unsere Erfahrung hat gezeigt, daß zu tiefe Abbaustufen von manchem Serum nicht mehr angegriffen werden, das höher molekulare Peptone noch abbaut. Es zeigt sich hier ganz scharf, daß die Zusammenfassung der proteolytischen Fermente zu einer Einheit der Wirklichkeit durchaus nicht entspricht. Wir haben ganz sicher für verschiedene Abbaustufen verschiedene Fermente. Die Hauptaufgabe bei der Übertragung der optischen Methode auf biologische Fragestellungen war die Ausarbeitung einer Methode, die zu hochmolekularen Peptonen führt, die dem Eiweiß noch möglichst nahe stehen.

Ausführung der optischen Methode: Die Ausführung der Methode ist sehr einfach. Man gibt in ein Reagenzglas 1 ccm absolut hämoglobinfreies Serum. Es darf auch keine Formelemente enthalten und muß steril sein. Dazu fügt man 1 ccm einer 5—10 %igen Peptonlösung aus dem betreffenden Organ. Man kann natürlich auch aus Bazillen oder auch aus bestimmten Proteinen Peptone bereiten. Man mischt Serum und Peptonlösung und gießt das Gemisch in ein 2 ccm fassendes Polarisationsrohr und bestimmt das Drehungsvermögen des Gemisches, nachdem es 37 Grad angenommen hat. Man verfolgt dann das Drehungsvermögen in bestimmten Zeitabschnitten. Bleibt eine Änderung des Drehungsvermögens aus, dann nehmen wir an, daß ein Abbau nicht stattgefunden hat. Finden wir nach einiger Zeit eine andere Drehung als am Anfang des Versuches, dann dürfen wir, wie besondere Versuche mit Fermentlösungen ergeben haben, auf einen fermentativen Abbau schließen.

Es sei zunächst die Darstellung des Peptons geschildert.

Darstellung von Peptonen zur Anwendung bei der optischen Methode.

Organe werden zunächst genau so entblutet, wie es Seite 157 beschrieben worden ist. Sie können dann direkt zur Hydrolyse angesetzt werden, nachdem man die Gewebsstücke zwischen Filtrierpapier möglichst von

Wasser befreit hat. Will man eine größere Menge des gleichen Gewebes sich ansammeln lassen, dann kocht man das blutfreie Gewebe 10 Minuten lang in Wasser und bewahrt es hierauf in sterilisiertem Wasser mit Chloroform und Toluol auf. Es ist in diesem Falle natürlich nicht notwendig, das Organ so lange zu kochen, bis sein Kochwasser keine mit Ninhydrin reagierenden Stoffe mehr enthält. Das Kochen hat hier nur den Zweck, die etwa noch vorhandenen Zellfermente zu vernichten, es könnte sonst Autolyse eintreten. Hat man genügend Organe zusammen, dann werden sie ebenfalls vor dem Eintragen in die Schwefelsäure, das unter Eiskühlung zu erfolgen hat, möglichst von Wasser befreit. Nervengewebe muß man zunächst nach erfolgtem Entbluten und Aufkochen mit Tetrachlorkohlenstoff extrahieren, weil sonst der Abbau durch die Lipoidhülle sehr erschwert ist. Auch die Tuberkelbazillen muß man von Lipoiden befreien.

Zur Hydrolyse verwendet man 70 %ige (Gewichtsprozent) Schwefelsäure. Sie muß kalt sein. Man benutzt von ihr die dreifache Menge des zu spaltenden Gewebes. Man schüttelt energisch um und verschließt das Gefäß sorgfältig. Von Zeit zu Zeit wird umgeschüttelt. Bald löst sich das Gewebe auf. Die Lösung färbt sich mehr oder weniger stark braun. Nach genau dreitägigem Stehen bei Zimmertemperatur (höchstens 20 Grad) stellt man das das Hydrolysat enthaltende Gefäß in Eiswasser und verdünnt mit der zehnfachen Menge destillierten Wassers. Der Zusatz muß

ganz allmählich erfolgen. Man kontrolliere mittels eines Thermometers die Temperatur der Lösung. Sie darf nie mehr als 20 Grad warm werden. Ist das Gefäß zu klein, dann führt man die Lösung in ein größeres über und benützt das Verdünnungswasser zum Ausspülen des ersten Gefäßes.

Nunmehr beginnt man mit dem Ausfällen der Schwefelsäure mit Bariumhydroxyd. Man verwendet dazu reines, kristallisiertes Bariumhydroxyd und gibt von ihm so viel zu, bis die Lösung weder mit Bariumhydroxydlösung noch mit Schwefelsäure einen Niederschlag gibt. Bei der Prüfung mit Bariumhydroxyd kann es vorkommen, daß ein Niederschlag entsteht, trotzdem keine Schwefelsäure mehr zugegen ist. Es sind Bariumsalze von Peptonen, die ausfallen. Sie sind in Salpetersäure löslich, während schwefelsaures Barium darin unlöslich ist.

Bei der Neutralisation geht man so vor, daß man die Menge des notwendigen Bariumhydroxyds auf Grund der angewandten Schwefelsäuremenge berechnet. Man gibt das Bariumhydroxyd am besten in Substanz zu und rührt so lange durch, bis die Umsetzung vollständig ist. Zunächst verfolgt man die Neutralisation der Schwefelsäure mittels Lackmuspapiers. Schließlich filtriert man kleine Proben durch einen kleinen Trichter mit Filter ab[1]) und prüft eine Probe mit Barium-

[1]) Verfügt man über eine Zentrifuge, dann empfiehlt es sich, Proben des Gemisches abzuzentrifugieren. Man erhält so auf alle Fälle ohne jede Verluste sofort klare Lösungen.

hydroxyd[1]) und eine andere mit Schwefelsäure. Tritt im ersteren Fall eine Trübung oder Fällung ein, dann versetzt man die Probe mit Salpetersäure und erwärmt eventuell etwas. Bleibt der Niederschlag bestehen, dann ist das ein Zeichen, daß man zur ursprünglichen Lösung noch Bariumhydroxyd zugeben muß. Man arbeite mit ganz verdünnten Lösungen von Schwefelsäure und Bariumhydroxyd, sonst schießt man zu leicht weit über das Ziel hinaus.

Ist die Lösung frei von Schwefelsäure und Baryt, dann beginnt man mit der Filtration durch ein doppeltes Faltenfilter, oder man nutscht durch ein mit Tierkohle gedichtetes, gehärtetes Filter ab. Noch rascher kommt man zum Ziel, wenn man eine Zentrifuge zur Verfügung hat. Der Bariumsulfatniederschlag wird mit destilliertem Wasser aufgerührt, im Mörser mit Wasser durchgeknetet und dann wieder filtriert. Es ist im Interesse einer guten Ausbeute an Pepton vorteilhaft, das Auswaschen mit kaltem Wasser mehrmals zu wiederholen. Man kann dabei die Ninhydrinprobe als Prüfstein für das gute Auswaschen des Niederschlages nehmen. Man gibt zu einer Probe des Filtrates etwas Ninhydrin, z. B. 1 ccm, und kocht eine Minute. Ist die Färbung

[1]) Man verwendet zur Prüfung zweckmäßig eine wässerige Bariumchloridlösung, weil das Barytwasser sich durch Anziehen von Kohlensäure unter Bildung von Bariumkarbonat trübt. Bei Verwendung der genannten Lösung gebe man nie die angestellte Probe zur ursprünglichen Lösung zurück! Sie wird weggegossen!

schwach oder gar negativ, dann hört man mit dem Auswaschen auf.

Unterdessen hat man schon mit dem Einengen begonnen. Da Peptonlösungen stark schäumen, so benützt man den in der Figur 9 dargestellten Apparat. Er gestattet die Peptonlösung bei ca. 40 Grad unter stark vermindertem Druck zur Trockene einzudampfen. Der Tropftrichter hat den Zweck, dem Destillierkolben die Peptonlösung in Tropfen zuzuführen. Diese verdampfen sofort. Es kommt nicht zur Schaumbildung.

Niemals dampfe man die Peptonlösung stark ein, ohne mehrmals nachgesehen zu haben, ob die Lösung wirklich frei von Schwefelsäure und Barium ist. In der großen Verdünnung können Spuren dieser Verbindungen dem Nachweis entgehen. Bei der Konzentration der Lösung nimmt natürlich auch diejenige der Schwefelsäure resp. des Bariumhydroxydes zu. Es könnte so nachträglich zu einer Hydrolyse des Peptongemisches kommen.

Es verbleibt schließlich ein hellgelb gefärbter, sirupöser Rückstand. Er wird mit ca. der 100 fachen Menge Methylalkohol übergossen und mit diesem gekocht. Die siedend heiße Lösung filtriert man durch ein Faltenfilter in etwa die fünffache Menge kalten Äthylalkohols hinein. Man stellt diesen zweckmäßig in Eiswasser. Die Fällung läßt sich durch Zusatz von Äther vervollständigen. Es wird sofort filtriert, sobald der Niederschlag sich zusammenzuflocken beginnt. Man

muß bei der Filtration darauf achten, daß während des Filtrierens das Filter nie leer läuft. Am besten benützt man eine Nutsche. Erst zum Schluß läßt

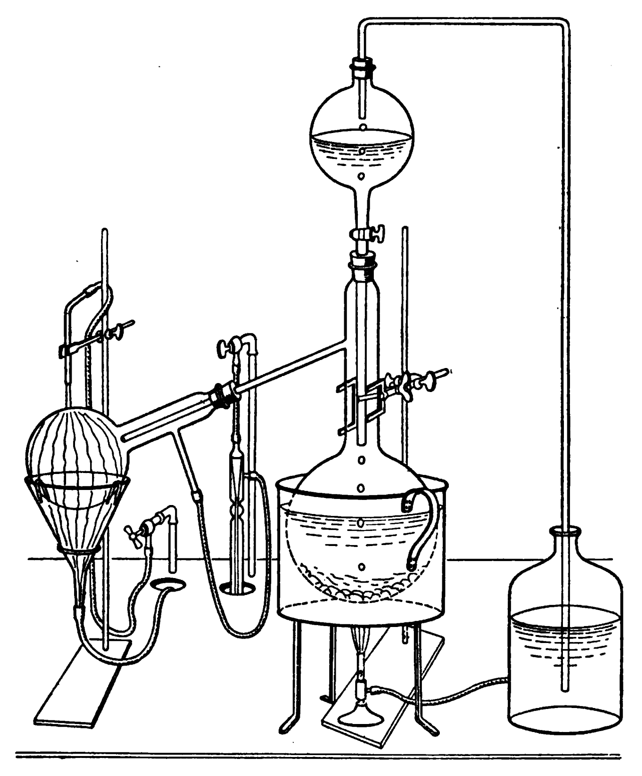


Fig. 9.

man die Mutterlauge ganz ablaufen und bringt das Filter sofort in einen Vakuum-Exsikkator. Nach ein bis zwei Tagen ist das Pepton ganz trocken und

läßt sich zur Wägung bringen. Man bereitet zunächst eine 10 %ige Lösung in 0,9 %iger Kochsalzlösung und bestimmt das Drehungsvermögen der Lösung. Beträgt es mehr als 1 Grad, dann verdünnt man die Lösung, bis sie eine Drehung von ca. 0,75 Grad aufweist. Die höhere Drehung würde nichts schaden. Die Verdünnung erfolgt nur, um das kostbare Material möglichst gut auszunützen.

Eichung des Peptons: Wir wollen annehmen, daß wir Plazentapepton dargestellt haben. Dieses wird mit Serum von sicher nicht schwangeren Individuen zusammengebracht. Es darf die Anfangsdrehung sich nicht ändern. Ist dies dennoch der Fall, dann ist das Pepton sicher nicht frei von Schwefelsäure resp. Barium! Mit Serum von Schwangeren muß ein Abbau eintreten. Man liest zunächst alle Stunden ab und prüft mit vielen Sera. Man konstruiert sich aus den einzelnen Ablesungen eine Normalkurve für das Pepton, indem man auf der Abszisse den Drehungswinkel und auf der Ordinate die Zeit einträgt (vgl. die auf S. 57, 58, 68, 69, 70 mitgeteilten Kurven). Kennt man einmal die Art der normalen Änderung der Drehung des Serum-Pepton-Gemisches dann braucht man bei der Diagnosenstellung normaler Fälle nur alle 4 bis 6 Stunden abzulesen. Verfolgt man besondere Zwecke, dann wird man häufiger ablesen.

Die optische Methode ergänzt das Dialysierverfahren nach mancher Richtung. Einmal kann man quantitative Unterschiede in der Raschheit der

Spaltung feststellen. Ferner lassen sich qualitative Unterschiede beobachten. Beim Dialysierverfahren dagegen kann man das Dialysat zu Tierversuchen verwenden und es zum Beispiel nach erfolgtem Einengen Tieren einspritzen, um festzustellen, ob die erhaltenen Abbauprodukte toxisch wirken.

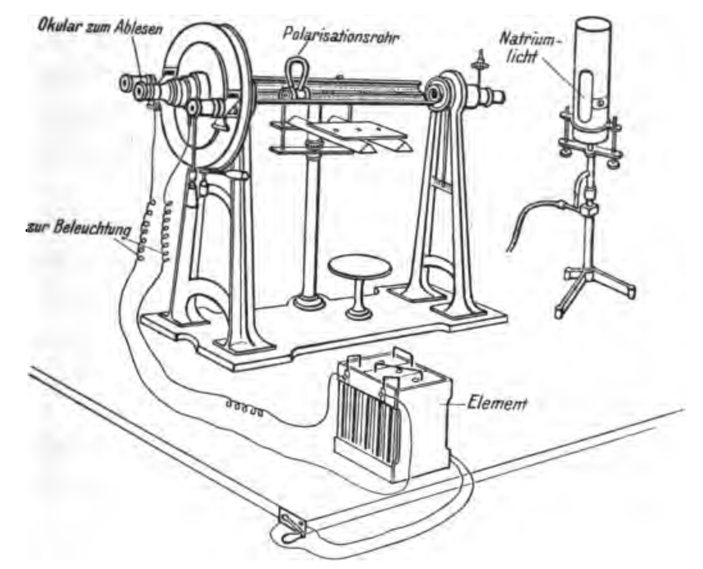


Fig. 10.

Um das Drehungsvermögen zu bestimmen, bedarf man eines vorzüglichen Instrumentes. Allen Anforderungen genügt nur der Polarisationsapparat von Schmidt & Hänsch, Berlin (Fig. 10). Er gestattet, Hundertstel-Grade abzulesen. Da jedermann beim Ablesen individuelle Fehler macht, d. h.

das Drehungsvermögen ein und derselben Lösung verschieden bestimmt, so mußte festgestellt werden, wie groß diese Fehlergrenze im Durchschnitt ist. Es zeigte sich, daß die meisten Untersucher auf 0,02 Grad genau einstellen können. Um ganz sicher zu gehen, wurde auch ein Unterschied von 0,04 Grad noch als Fehlergrenze bezeichnet. Erst bei einer Drehungsänderung von 0,5 Grad wird eine Spaltung angenommen. Man konnte die Grenze ohne Gefahr hinausrücken, weil dann, wenn eine Hydrolyse des Peptons erfolgt, die Drehungsänderung sicher über 0,04 Grad hinausgeht.

Die Methode als solche hat kaum Fehlerquellen. Höchstens könnten Trübungen, Ausflockungen usw. Täuschungen veranlassen. Da jedoch glücklicherweise durch derartige, übrigens bei richtigem Arbeiten höchst seltene Vorkommnisse sofort die Ablesung der Drehung unmöglich wird, schaltet sich diese Fehlerquelle von selbst aus. Es wäre natürlich ganz verfehlt, wollte man versuchen, eine trübe Lösung zu polarisieren.

Eine große Fehlerquelle würde zustandekommen, wenn man das Drehungsvermögen der kalten Lösung als Anfangswert betrachten würde. Man darf die Drehung erst ablesen, nachdem der Rohrinhalt 37 Grad warm geworden ist. Am besten liest man nach einer Stunde ab und wiederholt die Ablesung nach der zweiten Stunde. Die so gewonnenen Werte dürfen im allgemeinen nicht weit auseinander stehen, weil



Verlag von Julius Springer in Berlin.

die Spaltung erst nach etwa sechs Stunden sich sicher bemerkbar macht. Länger als 36—48 Stunden soll man im allgemeinen das Drehungsvermögen nicht verfolgen.

Einen großen Fortschritt würde es bedeuten, wenn es gelingen würde, die Ablesung des Drehungsvermögens durch eine automatische Registrierung zu ersetzen. Man würde so objektive Werte erhalten und könnte Einzelheiten verfolgen, die in den großen Zeitintervallen, in denen abgelesen wird, jetzt der Beobachtung entgehen. Versuche nach dieser Richtung sind gemeinsam mit Herrn Dr. Wildermuth im Gange.

Um die Abkühlung der Polarisationsröhrchen beim Polarisieren einzudämmen, sind zunächst Röhrchen konstruiert worden, die einen Wassermantel besitzen (Fig. 11). Jetzt ist ein elektrisch heizbarer Brutraum am Polarisationsapparat selbst angebracht worden[1]). Er kann sechs Polarisationsröhren aufnehmen, die sich, ohne daß der geheizte Raum geöffnet wird, in das Gesichtsfeld bringen lassen. Es wird so jeder Einfluß von Temperaturschwankungen vollständig vermieden (Vgl. Tafel 1).

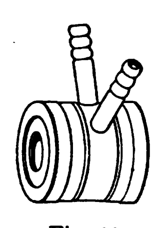


Fig. 11.

Die größte Fehlerquelle liegt im Beobachter selbst. Das Auge ermüdet bald. Man kann nicht zu

[1]) Emil Abderhalden, Über eine mit dem Polarisationsapparat kombinierte elektrisch heizbare Vorrichtung zur Ablesung und Beobachtung des Drehungsvermögens bei konstanter Temperatur. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 84. 300 (1913).

viele Ablesungen auf einmal ausführen. Man muß sich so einüben, daß man schließlich für die einzelne Bestimmung höchstens 30 Sekunden braucht. Sobald das Auge ermüdet, so wird die Ablesung unsicher. Man befasse sich nicht mit der optischen Methode, ehe man nicht über eine genügende Sicherheit in den Ablesungen verfügt.

Literatur.[1])

Zusammenfassende Darstellung über den Zellstoffwechsel und den eigenartigen Bau der Zellen bestimmter Arten, Individuen und speziell der einzelnen Organe.

Emil Abderhalden: Die Bedeutung der Verdauung für den Zellstoffwechsel im Lichte neuerer Forschungen auf dem Gebiete der physiologischen Chemie. Zeitschr. des Österreichischen Ingenieur- u. Architekten-Vereins. 1911, Nr. 11 u. 12 und im Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien — 1911.

Emil Abderhalden: Neuere Anschauungen über den Bau und den Stoffwechsel der Zelle. Julius Springer, Berlin 1911.

Emil Abderhalden: Les conceptions nouvelles sur la structure et le métabolisme de la cellule. Revue générale des sciences pures et appliquées. 23. Jahrg., Nr. 3, S. 95. Febr. 1912.

Emil Abderhalden: Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier. Febr. 1912. Julius Springer, Berlin.

Emil Abderhalden: Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1. und 2. Aufl. Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien. 1906 u. 1909. Hier ist in den Schlußkapiteln „Ausblicke" bereits auf die engen Beziehungen zwischen den Stoffwechselprozessen der Körperzellen und denjenigen der parasitären Zellen (Mikroorganismen) hingewiesen.

Vergleichende Untersuchungen über die Zusammensetzung der Milch und des Säuglings.

Emil Abderhalden: Die Beziehungen der Zusammensetzung der Asche des Säuglings zu derjenigen der Asche der Milch. Zeitschr. f. physiol. Chem. **26.** 1899. S. 498.

Emil Abderhalden: Die Beziehungen der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings zur Zusammensetzung der Milch beim Kaninchen, bei der Katze und beim Hunde. Zeitschr. f. physiol. Chem. **26.** 1899. S. 487.

---

[1]) Vgl. die neuesten Arbeiten S. 218 u. 226.

Emil Abderhalden: Die Beziehungen der Zusammensetzung der Asche des Säuglings zu derjenigen der Asche der Milch beim Meerschweinchen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 27. 1899. S. 356.

Emil Abderhalden: Die Beziehungen der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings zur Zusammensetzung der Milch beim Hunde, beim Schwein, beim Schaf, bei der Ziege und beim Meerschweinchen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 27. 1899. S. 408 und 594.

Die Verwendung verschiedenartiger Stickstoffquellen durch niedere Organismen.

Emil Abderhalden und Peter Rona: Die Zusammensetzung des „Eiweißes" von Aspergillus niger bei verschiedener Stickstoffquelle. Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. 1905. S. 179.

Emil Abderhalden und Yutaka Teruuchi: Kulturversuche mit Apergillus niger auf einigen Aminosäuren und Polypeptiden. Zeitschr. f. physiol. Chem. 47. 1906. S. 394.

Untersuchung von Tier- und Pflanzengewebe auf das Vorkommen von proteo- und peptolytischen Fermenten.

1. Zur Technik des Nachweises proteo- und peptolytischer Fermente.

Emil Abderhalden und Alfred Schittenhelm: Über den Nachweis peptolytischer Fermente. Zeitschr. f. physiol. Chem. 60. 1909. S. 421.

Emil Abderhalden: Notiz zum Nachweis peptolytischer Fermente in Tier- und Pflanzengeweben. Zeitschr. f. physiol. Chem. 66. 1910. S. 137.

Emil Abderhalden und Hans Pringsheim: Beitrag zur Technik des Nachweises intracellulärer Fermente. Zeitschr. f. physiol. Chem. 65. 1910. S. 180.

Emil Abderhalden: Die optische Methode und ihre Verwendung bei biologischen Fragestellungen. Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden. 5. 1911. S. 575.

2. Versuche über die Wirkung der peptolytischen Fermente.

Emil Fischer und Emil Abderhalden: Über das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreasferment. Sitzungsberichte der kgl. preußischen Akademie der Wissenschaften X. 1905.

Emil Fischer und Emil Abderhalden: Über das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreassaft und Magensaft. Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. 1905. S. 52.
Emil Fischer und Emil Abderhalden: Über das Verhalten einiger Polypeptide gegen Pankreassaft. Zeitschr. f. physiol. Chem. 51. 1907. S. 264.
Emil Abderhalden und A. H. Koelker: Die Verwendung optisch-aktiver Polypeptide zur Prüfung der Wirksamkeit proteolytischer Fermente. Zeitschr. f. physiol. Chem. 51. 1907. S. 294.
Emil Abderhalden und Leonor Michaelis: Der Verlauf der fermentativen Polypeptidspaltung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 52. 1907. S. 326.
Emil Abderhalden und Alfred Gigon: Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Verlaufs der fermentativen Polypeptidspaltung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 53. 1907. S. 251.
Emil Abderhalden und A. H. Koelker: Weitere Beiträge zur Kenntnis der fermentativen Polypeptidspaltung. IV. und V. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 54. 1908. S. 363 und 55. 1908. S. 416.
Emil Abderhalden und Carl Brahm: Zur Kenntnis des Verlaufs der fermentativen Polypeptidspaltung. VI. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 57. 1908. S. 342.
Emil Abderhalden, G. Caemmerer und L. Pincussohn: Zur Kenntnis des Verlaufs der fermentativen Polypeptidspaltung. VII. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 59. 1909. S. 293.

3. Untersuchungen über das Vorkommen der peptolytischen Fermente.

a) in Tier- und Pflanzengewebe.

Emil Abderhalden und Peter Rona: Das Verhalten des Glycyl-l-tryosins im Organismus des Hundes bei subkutaner Einführung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. 1905. S. 176.
Emil Abderhalden und Yutaka Teruuchi: Das Verhalten einiger Polypeptide gegen Organextrakte. Zeitschr. f. physiol. Chem. 47. 1906. S. 466.
Emil Abderhalden und Alfred Schittenhelm: Die Wirkung der proteolytischen Fermente keimender Samen des Weizens und der Lupinen auf Polypeptide. Zeitschr. f. physiol. Chem. 49. 1906. S. 26.

/r

Emil Abderhalden und Peter Rona: Das Verhalten von Leucyl-phenylalanin, Leucyl-glycyl-glycin und von Alanyl-glycyl-glycin gegen Preßsaft der Leber vom Rinde. Zeitschr. f. physiol. Chem. **49.** 1906. S. 31.

Emil Abderhalden und Andrew Hunter: Weitere Beiträge zur Kenntnis der proteolytischen Fermente der tierischen Organe. Zeitschr. f. physiol. Chem. **48.** 1906. S. 537.

Emil Abderhalden und Yutaka Teruuchi: Studien über die proteolytische Wirkung der Preßsäfte einiger tierischer Organe sowie des Darmsaftes. Zeitschr. f. physiol. Chem. **49.** 1906. S. 1.

Emil Abderhalden und Yutaka Teruuchi: Vergleichende Untersuchungen über einige proteolytische Fermente pflanzlicher Herkunft. Zeitschr. f. physiol. Chem. **49.** 1906. S. 21.

Emil Abderhalden und Filippo Lussana: Weitere Versuche über den Abbau von Polypeptiden durch die Preßsäfte von Zellen und Organen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **55.** 1908. S. 390.

Emil Abderhalden und Auguste Rilliet: Über die Spaltung einiger Polypeptide durch den Preßsaft von Psalliota campestris (Champignon). Zeitschr. f. physiol. Chem. **55.** 1908. S. 395.

Emil Abderhalden und Dammhahn: Über den Gehalt ungekeimter und gekeimter Samen verschiedener Pflanzenarten an peptolytischen Fermenten. Zeitschr. f. physiol. Chem. **57.** 1908. S. 332.

Emil Abderhalden und Hans Pringsheim: Studien über die Spezifizität der peptolytischen Fermente bei verschiedenen Pilzen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **59.** 1909. S. 249.

Emil Abderhalden und Robert Heise: Über das Vorkommen peptolytischer Fermente bei den Wirbellosen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **62.** 1909. S. 136.

Emil Abderhalden und Eugen Steinbeck: Weitere Untersuchungen über die Verwendbarkeit des Seidenpeptons zum Nachweis peptolytischer Fermente. Zeitschr. f. physiol. Chem. **68.** 1910. S. 312.

Emil Abderhalden: Über den Gehalt von Eingeweidewürmern an peptolytischen Fermenten. Zeitschr. f. physiol. Chem. **74.** 1911. S. 409.

Emil Abderhalden und Heinrich Geddert: Darstellung optisch-aktiver Polypeptide aus Racemkörpern. Zeitschr. f. physiol. Chem. **74**. 1911. S. 394.

b) im Blut.

Emil Abderhalden und H. Deetjen: Über den Abbau einiger Polypeptide durch die Blutkörperchen des Pferdes. Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**. 1907. S. 334.

Emil Abderhalden und Berthold Oppler: Über das Verhalten einiger Polypeptide gegen Blutplasma und -serum vom Pferde. Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**. 1907. S. 294.

Emil Abderhalden und H. Deetjen: Weitere Studien über den Abbau einiger Polypeptide durch die roten Blutkörperchen und die Blutplättchen des Pferdeblutes. Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**. 1907. S. 280.

Emil Abderhalden und Peter Rona: Das Verhalten von Blutserum und Harn gegen Glycyl-l-tryosin unter verschiedenen Bedingungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**. 1907. S. 308.

Emil Abderhalden und Wilfred Manwaring: Über den Abbau einiger Polypeptide durch die roten Blutkörperchen und die Blutplättchen des Rinderblutes. Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**. 1908. S. 377.

Emil Abderhalden und James Mc. Lester: Über das Verhalten einiger Polypeptide gegen das Plasma des Rinderblutes. Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**. 1908. S. 371.

c) im Sputum während der Lösung bei Pneumonie.

Emil Abderhalden: Zur Kenntnis des Vorkommens der peptolytischen Fermente. Zeitschr. f. physiol. Chem. **78**. 1912. S. 344.

4. Prüfung der Wirkungsart der proteo- und peptolytischen Fermente von Tumorzellen und Bakterien.

Emil Abderhalden: Neue Forschungsrichtungen auf dem Gebiete der Störungen des Zellstoffwechsels. Arch. f. wissenschaftl. und praktische Tierheilkunde. **36**. 1910. S. 1.

Emil Abderhalden: Studium über den Stoffwechsel von Geschwulstzellen. Zeitschr. f. Krebsforschung. **9**. 1910. 2. H.

Emil Abderhalden und Peter Rona: Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedenartiger Krebse. Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**. 1909. S. 411.

Emil Abderhalden, A. H. Koelker und Florentin Medigreceanu: Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedenartiger Krebse und anderer Tumorarten. II. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 62. 1909. S. 145.

Emil Abderhalden und Florentin Medigreceanu: Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedenartiger Krebse und anderer Tumorarten. Zeitschr. f. physiol. Chem. 66. 1910. S. 265.

Emil Abderhalden und Ludwig Pincussohn: Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedenartiger Krebse und anderer Tumorarten. Zeitschr. f. physiol. Chem. 66. 1910. S. 277.

Emil Abderhalden, Ludwig Pincussohn und Adolf Walther: Untersuchungen über die Fermente verschiedener Bakterienarten. Zeitschr. f. physiol. Chem. 68. 1910. S. 471.

Über die Verwendbarkeit der optischen Methode bei biologischen Fragestellungen.

Technik der Methode.

Emil Abderhalden: Die Anwendung der „optischen Methode" auf dem Gebiete der Immunitätsforschung. Med. Klinik. Jahrg. 1909. Nr. 41.

Emil Abderhalden: Die Anwendung der optischen Methode auf dem Gebiete der Physiologie und Pathologie. Zentralbl. f. Physiol. XXIII. Nr. 25.

Emil Abderhalden: Die optische Methode und ihre Verwendung bei biologischen Fragestellungen. Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. 5. 1911. S. 575.

Schutzfermente nach Zufuhr körperfremder Eiweißstoffe und Peptone.

Emil Abderhalden und Ludwig Pincussohn: Über den Gehalt des Kaninchen- und Hundeplasmas an peptolytischen Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. I. Mitt. Zeitschr. f. physiol. Chem. 61. 1909. S. 200.

Emil Abderhalden und Wolfgang Weichardt: Über den Gehalt des Kaninchenserums an peptolytischen Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. II. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 62. 1909. S. 120.

Emil Abderhalden und Ludwig Pincussohn: Über den Gehalt des Hundeblutserums an peptolytischen Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. III. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **62.** 1909. S. 243.

Emil Abderhalden und Ludwig Pincussohn: Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode". IV. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **64.** 1910. S. 100.

Emil Abderhalden und K. B. Immisch: Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode". V. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **64.** 1910. S. 423.

Emil Abderhalden und A. Israel: Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode". VI. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **64.** 1910. S. 426.

Emil Abderhalden und J. G. Sleeswyk: Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode". VII. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **64.** 1910. S. 427.

Emil Abderhalden und Ludwig Pincussohn: Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode". IX. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **64.** 1910. S. 433.

Emil Abderhalden und Ludwig Pincussohn: Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode". X. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **66.** 1910. S. 88.

Emil Abderhalden und Ludwig Pincussohn: Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode". XIII. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **71.** 1911. S. 110.

Emil Abderhalden und E. Rathsmann: Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode". XIV. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **71.** 1911. S. 367.

Emil Abderhalden und Benomar Schilling: Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode". XV. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **71.** 1911. S. 385.

Emil Abderhalden und Ernst Kämpf: Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode". XVI. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **71.** 1911. S. 421.

Schutzfermente nach Zufuhr körper- und blutfremder Kohlehydrate.

Emil Abderhalden und Carl Brahm: Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode". VIII. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **64.** 1910. S. 429.

Emil Abderhalden und Georg Kapfberger: Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode“. XI. Mitteilung. Parenterale Zufuhr von Kohlehydraten. Zeitschr. f. physiol. Chem. 69. 1910. S. 23.

Anhang.

Emil Abderhalden und Julius Schmid: Bestimmung der Blutmenge mit Hilfe der „optischen Methode“. Zeitschr. f. physiol. Chem. 66. 1910. S. 120.

Emil Abderhalden und Arthur Weil: Beobachtungen über das Drehungsvermögen des Blutplasmas und -serums verschiedener Tierarten verschiedenen Alters und Geschlechts. Zeitschr. f. physiol. Chem. 81. 1912. S. 233.

Emil Abderhalden und T. Kashiwado: Studien über die Kerne der Thymusdrüse und Anaphylaxieversuche mit Kernsubstanzen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 81. 1912. S. 285.

Emil Abderhalden: Weitere Studien über Anaphylaxie. Zeitschr. f. physiol. Chem. 82. 1912. S. 109.

Schutzfermente nach Zufuhr von Fetten.

Emil Abderhalden und Peter Rona: Studien über das Fettspaltungsvermögen des Blutes und Serums des Hundes unter verschiedenen Bedingungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 75. 1911. S. 30.

Emil Abderhalden und Arno Ed. Lampé: Weitere Versuche über das Fettspaltungsvermögen des Blutes und des Plasmas unter verschiedenartigen Bedingungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 78. 1912. S. 396.

Schutzfermente nach Zufuhr körpereigener, jedoch blutfremder Stoffe.

Nachweis von proteolytischen Fermenten im Blute während der Schwangerschaft.

Emil Abderhalden, R. Freund und Ludwig Pincussohn: Serologische Untersuchungen mit Hilfe der „optischen Methode“ während der Schwangerschaft und speziell bei Eklampsie. Praktische Ergebnisse der Geburtshilfe und Gynäkologie. II. Jahrg., II. Abt. 1910. S. 367.

Emil Abderhalden und Miki Kiutsi: Biologische Untersuchungen über Schwangerschaft. Die Diagnose der Schwangerschaft mittels der „optischen Methode“ und dem Dialysierverfahren. Zeitschr. f. physiol. Chem. 77. 1912. S. 249.

Übersichten über Probleme der Immunitätsforschung und speziell über Anaphylaxie.

E. Friedberger und Mitarbeiter: Zahlreiche Arbeiten über Anaphylaxie in der Zeitschr. f. Immunitätsforschung und experimentelle Medizin.

E. Friedberger: Die Anaphylaxie mit besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für Infektion und Immunität. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 11.

E. Friedberger: Die Anaphylaxie. Fortschritte der Deutsch. Klinik. 2. 1911. S. 619.

E. Friedberger: Über das Wesen und die Bedeutung der Anaphylaxie. Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 50 und 51.

Ernst Moro: Experimentelle und klinische Überempfindlichkeit (Anaphylaxie). J. F. Bergmann, Wiesbaden. 1910.

Hermann Pfeiffer: Das Problem der Eiweißanaphylaxie. Gustav Fischer, Jena. 1910.

Clemens von Pirquet: Allergie. Julius Springer, Berlin 1910.

Robert Rössle: Fortschritte der Cytotoxinforschung. J. F. Bergmann, Wiesbaden. 1910.

Wolfgang Weichardt: Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung. Seit 1906 erscheinend. Ferdinand Enke, Stuttgart. Enthält neben Übersichtsberichten Einzelreferate über alle das Immunitätsgebiet berührenden Arbeiten.

Alfred Schittenhelm: Über Anaphylaxie vom Standpunkt der pathologischen Physiologie und der Klinik. Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung. 1910. Ferdinand Enke, Stuttgart.

Edgar Zunz: A propos de l'Anaphylaxie. Bruxelles. 1911.

---

1. Bruno Bloch und Rudolf Massini: Studien über Immunität und Überempfindlichkeit bei Hyphomyzetenerkrankungen. Zeitschr. f. Hygiene. 63. 1909. S. 68.

2. Gustav von Bunge: Der Kali-, Natron- und Chlorgehalt der Milch, verglichen mit dem anderer Nahrungsmittel und des Gesamtorganismus der Säugetiere. Zeitschr. f. Biol. 10. 1874. S. 295 und 323.
3. Gustav von Bunge: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 2. 1901. S. 103.
4. W. Cramer: On the assimilation of protein introduced parenteraly. Journ. of physiol. 37. 1908. S. 146.
5. P. Esch: Über Harn- und Serumtoxizität bei Eklampsie. Münchener med. Wochenschr. 59. 1912. S. 461.
6. Emil Fischer: Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie. Zeitschr. f. physiol. Chem. 26. 1898-99. S. 60.
7. Rupert Franz: Über das Verhalten der Harntoxizität in der Schwangerschaft, Geburt und im Wochenbett. Arch. f. Gynäkol. 96. 1911. Heft 2.
8. U. Friedemann und S. Isaac: Über Eiweißimmunität und Eiweißstoffwechsel. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 1. 1905. S. 513; 3. 1906. S. 209 und 4. 1907. S. 830.
9. G. B. Gruber: Peptolytische Stoffe und Immunstoffe im Blut. Zeitschr. f. Immunitätsforschung und exper. Therap. 7. 1910. S. 762.
10. Ernst Heilner: Über die Wirkung großer Mengen artfremden Blutserums im Tierkörper nach Zufuhr per os und subkutan. Zeitschr. f. Biol. 50. 1907. S. 26.
11. Ernst Heilner: Versuch eines indirekten Fermentnachweises (durch Alkoholzufuhr); zugleich ein Beitrag zur Frage der Überempfindlichkeit. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 49.
12. Ernst Heilner: Über das Schicksal des subkutan eingeführten Rohrzuckers im Tierkörper und seine Wirkung auf Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Zeitschr. f. Biol. 61. 1911. S. 75.
13a. Ernst Heilner: Über die Wirkung künstlich erzeugter physikalischer (osmotischer) Vorgänge im Tierkörper auf den Gesamtstoffumsatz mit Berücksichtigung der Frage von der „Überempfindlichkeit". Zeitschr. f. Biol. 50. 1908. S. 476.
13. Hertle und Hermann Pfeiffer: Über Anaphylaxie gegen artgleiches blutfremdes Eiweiß. Zeitschr. f. Immunitätsforschung und exper. Therap. 10. 1911. S. 541.
14. Th. Heynemann: Eine „Reaktion" im Serum Schwangerer, Kreißender und Wöchnerinnen. Arch. f. Gynäk. 90. 1910. Heft 2.
15. G. Kapsenberg: Studien über Immunität und Zellzerfall. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 12. 1912. S. 477.

16. Kornel von Körösy: Über parenterale Eiweißzufuhr. Zeitschr. f. physiol. Chem. **62.** 1909. S. 76. **69.** 1909. S. 313.

17. L. Lommel: Über die Zersetzung parenteral eingeführten Eiweißes im Tierkörper. Verhandl. des Kongresses für innere Medizin. **24.** 1907. S. 290 und Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **58.** 1908. S. 50.

18. Leonor Michaelis und Peter Rona: Untersuchungen über den parenteralen Eiweißstoffwechsel. Pflügers Arch. für die gesamte Physiologie. **71.** 1908. S. 163; **73.** 1908. S. 406; **74.** 1908. S. 578.

19. Carl Oppenheimer: Über das Schicksal der mit Umgehung des Darmkanals eingeführten Eiweißstoffe im Tierkörper. Hofmeisters Beiträge. **4.** 1903. S. 263.

20. H. Pfeiffer und S. Mita: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Eiweiß-Antieiweißreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforschung und exper. Therap. **6.** 1910. S. 18.

21. Hermann Pfeiffer und A. Jarisch: Zur Kenntnis der Eiweißzerfallstoxikosen. Zeitschr. f. Immunitätsforschung und exper. Therap. **16.** 1912. S. 38.

22. H. Pfeiffer: Neue Gesichtspunkte zum Nachweis von Eiweißzerfallstoxikosen. Mitteil. des Vereins der Ärzte in Steiermark. Nr. 8. 1912.

23. Giacomo Pighini: Über die Bestimmung der enzymatischen Wirkung der Nuclease mittels „optischer Methode". Zeitschr. f. physiol. Chem. **70.** 1910-11. S. 85.

24. Gottlieb Salus: Versuche über Serumgiftigkeit und Anaphylaxie. Med. Klinik. Jahrg. 1909. Nr. 14.

25. Heinrich Schlecht: Über experimentelle Eosinophylie nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweißes und über die Beziehungen der Eosinophylie zur Anaphylaxie. Habilitationsschrift F. C. W. Vogel, Leipzig. 1912.

26. Wolfgang Weichardt: Über Syncytiolysine. Hygien. Rundschau. 1903. Nr. 10. Vgl. auch Münchner med. Wochenschr. 1901. Nr. 52, und Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 35.

27. Wolfgang Weichardt: Studien über das Wachstum und den Stoffwechsel von Typhus- und Colibacillus und über die Tätigkeit ihrer Fermente. Zentralbl. f. die gesamte Physiol. und Path. des Stoffwechsels. N. F. Jahrg. 5. 1910. S. 131.

28. E. Weinland: Über das Auftreten von Invertin im Blut. Zeitschr. f. Biol. **47.** 1907. S. 279.

Im Jahre 1912 bis 1. November 1913 erschienene Untersuchungen, bei denen das Dialysierverfahren resp. die optische Methode Verwendung gefunden hat.

1. Erich Frank und Fritz Heimann: Die biologische Schwangerschaftsdiagnose nach Abderhalden und ihre klinische Bedeutung. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 36.
2. R. Franz und A. Jarisch: Beiträge zur Kenntnis der serologischen Schwangerschaftsdiagnostik. Wiener klin. Wochenschr. **25.** 1912. Nr. 39.
3. J. Veit: Bewertung und Verwertung der Serodiagnostik der Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie. **72.** 1912. S. 463.
4. A. Fauser: Einige Untersuchungsergebnisse und klinische Ausblicke auf Grund der Abderhaldenschen Anschauungen und Methodik. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 52.
5. M. Henkel: Zur biologischen Diagnose der Schwangerschaft. Archiv f. Gynäk. **99.** 1912. S. 1.
6. P. Lindig: Über Serumfermentwirkungen bei Schwangeren u. Tumorkranken. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 6. — Vgl. dazu E. Abderhalden: Ebenda. 1913. Nr. 8.
7. A. Fauser: Weitere Untersuchungen (3. Liste) auf Grund des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 7.
8. Bruno Stange: Zur Eklampsiefrage. Zentralbl. f. Gynäk. **137.** 1913.
9. Hans Falk: Das Dialysierverfahren nach Abderhalden, eine Methode zur Diagnose des Frühmilchendseins der Kühe. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1913. Nr. 8.
10. Ernst Engelhorn: Zur biologischen Diagnose der Schwangerschaft. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 11.
11. Fritz Heimann: Die Serodiagnostik der Schwangerschaft. Die Naturwissenschaften. **1.** 1913. S. 283.
12. Henry Schwarz: Abderhaldens serodiagnosis of pregnancy and its practical application. Interstate med. journ. **20.** 1913. S. 195.
13. Carlo Ferrari: Ricerche sulla diagnosi della gravidanza col metodo polariscopico e col metodo della dialisi. Liguria medica. **7.** 1913. Nr. 5—6.

14. Hans Schlimpert und James Hendry: Erfahrungen mit der Abderhaldenschen Schwangerschaftsreaktion (Dialysierverfahren und Ninhydrinreaktion). Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 13.
15. A. Fauser: Zur Frage des Vorhandenseins spezifischer Schutzfermente im Serum von Geisteskranken. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 11.
16. P. Gaifami: Sulla serodiagnosi della gravidanza col metodo della dialisi secondo Abderhalden. Bolletina della R. Acad. med. di Roma. 39. 1913. Nr. 3—4.
17. Cesare Decio: Prime ricerche sull' applicazione della reazione di Abderhalden nel campo ostetrico. Annali di Ostetricia e Ginecologia. 1913.
18. Hirschfeld: Die Schwangerschaftsdiagnose nach Abderhalden und ihre wisschensaftliche Grundlage. Schweizerische Rundschau f. Med. 1913. Nr. 13.
19. Julius Bauer: Über organabbauende Fermente im Serum bei endemischem Kropf. Wiener klin. Wochenschr. 26. 1913. Nr. 16.
20. Emil Epstein: Die Abderhaldensche Serumprobe auf Karzinom. Wiener klin. Wochenschr. 26. 1913. Nr. 17.
21. Rudolf Ekler: Erfahrungen mit der biologischen Diagnose der Schwangerschaft nach Abderhalden. Wiener klin. Wochenschr. 26. 1913. Nr. 18.
22. Reines: Bericht über Versuche bei Sklerodermie. Vgl. Wiener klin. Wochenschr. 26. 1913. Nr. 18. S. 729.
23. Paltauf: Untersuchung eines Falles von Chorionepitheliom. Vgl. Wiener klin. Wochenschr. 26. 1913. Nr. 18. S. 729.
24. Otto W. Lederer: Bericht über Serodiagnose der Schwangerschaft. Vgl. Wiener klin. Wochenschr. 26. 1913. Nr. 18. S. 728.
25. Ernst Freund: Über die Serodiagnose des Karzinoms. Vgl. Wiener klin. Wochenschr. 26. 1913. Nr. 18. S. 730.
26. Fritz Heimann: Zur Bewertung der Abderhaldenschen Schwangerschaftsreaktion. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 17.
27. N. Markus: Untersuchungen über die Verwertbarkeit der Abderhaldenschen Fermentreaktion bei Schwangerschaft und Karzinom. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 17.
28. Johannes Fischer: Gibt es spezifische, mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren nachweisbare Schutzfermente im Blutserum Geisteskranker? Sitzungsberichte u. Abhand-

lungen der Naturforschenden Gesellschaft von Rostock. 5. 3. Mai 1913.

29. Cesare Decio: Untersuchungen über die Anwendung der Abderhaldenschen Reaktion auf dem Gebiete der Geburtshilfe. Gynäk. Rundschau. 1913.
30. Carey Pratt and Mc Cord: The employment of protective enzymes of the blood as a means extracorporeal diagnosis. Serodiagnosis of pregnancy. Surg. Gynec. and Obstetr. 16. 1913. Nr. 4. S. 418.
31. Williams and Pearce: Abderhaldens Biological Test for pregnancy. Surg., Gynec. and Obstetr. 16. 1913. Nr. 4. S. 411.
32. Henry Schwarz: The practical application of Abderhaldens biological test of pregnancy. The interstate med. Journ. 20. 1913.
33. Richard Freund und Carl Brahm: Die Schwangerschaftsdiagnose mittels der optischen Methode und des Dialysierverfahrens. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 13. S. 685.
34. Bruno Stange: Zur biologischen Diagnose der Schwangerschaft. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 20. S. 1084.
35. Erich Frank und Fritz Heimann: Über Erfahrungen mit der Abderhaldenschen Fermentreaktion beim Karzinom. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 14.
36. Behne: Ergibt das Dialysierverfahren von Abderhalden eine spezifische Schwangerschaftsreaktion? Zentralbl. für Gynäkologie. 1913. Nr. 17.
37. Th. Petri: Über das Auftreten von Fermenten im Tier- und Menschenkörper nach parenteraler Zufuhr von art- und individuumeigenem Serum. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1137.
38. C. A. Hegner: Zur Anwendung des Dialysierverfahrens nach Abderhalden in der Augenheilkunde. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1138.
39. W. Rübsamen: Zur biologischen Diagnose der Schwangerschaft mittels der optischen Methode und des Dialysierverfahrens. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1139.
40. Wegener: Serodiagnostik nach Abderhalden in der Psychiatrie. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1197.
41. Erwin Schiff: Ist das Dialysierverfahren Abderhaldens differentialdiagnostisch verwertbar? Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1197.
42. Victor L. King: Über trockenes Plazentapulver und seine Anwendung bei dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren be-

züglich der Diagnose der Schwangerschaft. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1198.

43. W. Jonas: Beiträge zur klinischen Verwertbarkeit der Abderhaldenschen Schwangerschaftsreaktion (Dialysierverfahren). Deutsche med. Wochenschr. 1913. S. 1099.

44. Franzesco Maccabruni: Über die Verwendbarkeit der Abderhaldenschen Reaktion bei der Serumdiagnose der Schwangerschaft. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1259.

45. Fauser: Pathologisch-serologische Befunde bei Geisteskranken auf Grund der Abderhaldenschen Anschauungen und Methodik. Psychiatrisch-neurol. Wochenschr. 31. Mai 1913.

46. Arno Ed. Lampé und Papazolu: Serologische Untersuchungen mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens bei Gesunden. Münchener med. Wochenschr. 1913.

47. Bernard Aschner: Untersuchungen über die Serumfermentreaktion nach Abderhalden. Berliner klin. Wochenschr. 1913.

48. Arno Ed. Lampé und Papazolu: Serologische Untersuchungen mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens bei Gesunden und Kranken. Studien über die Spezifizität der Abwehrfermente. 2. Mitt. Untersuchungen bei Morbus Basedowii, Nephritis und Diabetes melitus. Münchener med. Wochenschr. 1913.

49. Gebb: Die Untersuchungsmethoden nach Abderhalden in der Augenheilkunde. Bericht über die 39. Versammlung der ophthalmol. Gesellschaft zu Heidelberg. 1913.

50. von Hippel: Über sympathische Ophthalmie und juvenilen Katarakt. (Das Abderhaldensche Dialysierverfahren bei diesen beiden Erkrankungen, sowie bei Keratitis parenchymatosa.) Bericht über die 39. Versammlung der ophthalmol. Gesellsch. zu Heidelberg.

51. Ludwig Pincussohn: Untersuchungen über die fermentativen Eigenschaften des Blutes. Biochemische Zeitschrift 51. 1913. 107.

52. K. Jaworski und Z. Szymanowski: Beitrag zur Serodiagnostik der Schwangerschaft. Wiener klin. Wochenschr. Nr. 23. 1913.

53. Lichtenstein: Zur Serumreaktion nach Abderhalden. Münchener med. Wochenschr. 1913.

54. Sigmund Gottschalk: Zur Abderhaldenschen Schwangerschaftsreaktion. Berliner klin. Wochenschr. 23. Juni 1913. S. 1151.

55. **Hermann Lüdke**: Diagnostic précoce du carcinome au moyen du procédé de dialysation d'après E. Abderhalden. Gazette des Hôpitaux. 86. Année. Nr. 65. 10 juin 1913. S. 1064.
56. **Evler**: Beiträge zu Abderhaldens Serodiagnostik. Medizin. Klinik. 29. Juni 1913. Nr. 26 u. 27. S. 1043. Vgl. dazu **Emil Abderhalden**: Ebenda. 1913. Nr. 29. S. 1171.
57. **Arthur Leroy**: Essai sur le mécanisme probable de la crise dans l'épilepsie et dans l'asthme. Paris Médical. 23 Mai 1913. S. 70.
58. **H. Miessner**: Die Anwendung des Dialysierverfahrens nach Abderhalden zur Diagnose der Trächtigkeit und von Infektionskrankheiten. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1913. Nr. 26.
59. Diskussion zu **Hegner**: „Über das Dialysierverfahren in der Augenheilkunde" von Binswanger u. Ahrens. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 27. S. 1518.
60. **O. Parsamoor**: Die biologische Diagnostik der Schwangerschaft nach Abderhalden. Zentralblatt f. Gynäkologie. 1913. Nr. 25.
61. **Arno Ed. Lampé**: Basedowsche Krankheit und Genitale. Untersuchungen mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens. Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie. 38. 1913. S. 45.
62. **J. Veit**: Die Serodiagnostik der Gravidität. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 27.
63. **G. A. Pari**: Sulla sierodiagnosi della gravidanza secondo l'Abderhalden. Acc. Med. di Padova. 28. Febr. 1913.
64. **G. A. Pari**: Sulla sierodiagnosi della gravidanza secondo l'Abderhalden. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche. 1913. Nr. 69. S. 727.
65. **Ernst Heilner** und **Th. Petri**: Über künstlich herbeigeführte und natürlich vorkommende Bedingungen zur Erzeugung der Abderhaldenschen Reaktion und ihre Deutung. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 28. S. 1530.
66. **Zdzislaw Steising**: Über die Natur des bei der Abderhaldenschen Reaktion wirksamen Ferments. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 28. S. 1535.
67. **Erich Frank, Felix Rosenthal** und **Hans Biberstein**: Experimentelle Untersuchungen über die Spezifizität der proteolytischen Abwehr-(Schutz-)Fermente (Abderhalden). Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 29. S. 1594.
68. **Lampé**: Gesellschaft für Geburtshilfe u. Gynäkologie. Leipzig. 610. Sitzung 1913. Zentralbl. f. Gynäk. 1913. Nr. 30.

69. Karl Kolb: Gelingt es mittels der Abderhaldenschen Fermentreaktion, den Nachweis eines persistierenden oder hypoplastischen Thymus zu führen? Münchener med. Wochenschr. 29. Juli 1913. Nr. 30. S. 1642.
70. G. von Gambaroff: Die Diagnose der bösartigen Neubildungen und der Schwangerschaft mittels der Abderhaldenschen Methode. Münchener med. Wochenschr. 29. Juli 1913. Nr. 30. S. 1644.
71. Ernst Fraenkel und Friedrich Gumpertz: Anwendung des Dialysierverfahrens (nach Abderhalden) bei der Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 14. Aug. 1913. S. 1585.
72. Franz Bruck: Über den diagnostischen Wert der Abderhaldenschen Serumreaktion (Fermentreaktion). Münchener med. Wochenschr. 12. Aug. 1913. S. 1775.
73. M. E. Goudsmit: Zur Technik des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1775.
74. Hans Schlimpert und Ernst Issel: Die Abderhaldensche Reaktion mit Tierplazenta und mit Tierserum. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1759.
75. Julius Bauer: Über den Nachweis organabbauender Fermente im Serum mittels des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 27.
76. Alex. Papazolu: Sur la production des substances biuretiques dans les centres nerveux malades (épilepsie, démence précoce, paralysie générale) et dans le corps thyroide (goitre), le thymus et l'ovaire des basedowiens, par le sérum des individus atteints de ces mêmes maladies. C. r. de la Soc. de Biol. 74. 3 janv. 1913. S. 302.
77. G. Marinesco et Mme. Alex. Papatolu: Sur la spécificité des ferments présents dans le sang des Parkinsoniens. C. r. de la Soc. de Biol. 74. 29 Mai 1913. S. 1419.
78. Heinrich Neue: Über die Anwendung des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens in der Psychiatrie. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurologie. 34. 1913. S. 95.
79. Ahrens: Über Abderhaldenreaktion bei Nervenerkrankungen. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1857.
80. Michele Bolaffio: Contributo alla diagnosi di gravidanza col metodo ottico di Abderhalden. Patologica. 5. 1913. Nr. 111. S. 352.
81. Charles C. W. Indd: The serum diagnosis of pregnancy. Bull. of the Americ. med. assoc. 60. 1913. Nr. 25. S. 1947.

82. Fritz Heimann: Die Abderhaldensche Schwangerschaftsreaktion. Berliner klin. Wochenschr. 1913. S. 1.
83. R. G. Lurrie: Abderhaldensche Reaktion. Russkji Wratsch. 12. 1913. S. 697.
84. Daunay et Ecalle: De l'examen du sérum de la femme enceinte et du sérum de la femme non enceinte, par la méthode de dialyse d'E. Abderhalden. C. r. hebd. des séances de la Soc. de Biol 74. 1913. S. 1190.
85. Polano: Zur biologischen Schwangerschaftsdiagnose. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 37. 1913. S. 857.
86. Petri: Über die Spezifizität der gegen Plazenta gerichteten Schutzfermente des Schwangerenserums. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 37. 1913. S. 859.
87. Johanna Levy: Zum Nachweis der Schwangerschaft durch das Dialysierverfahren nach Abderhalden. Der Frauenarzt. 28. 15. Juli 1913. Heft 7.
88. A. Mayer: Über die klinische Bedeutung des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens. Zbl. f. Gynäk. 1913. Nr. 32.
89. M. Urstein: Die Bedeutung des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens für die Psychiatrie und das korrelative Verhältnis von Geschlechtsdrüsen zu anderen Organen mit innerer Sekretion. Wiener klin. Wochenschr. 26. 1913. Nr. 53. S. 1325.
90. A. Mayer: Über das Abderhaldensche Dialysierverfahren und seine klinische Bedeutung. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1972.
91. G. Plotkin: Zur Frage von der Organspezifität der Schwangerschaftsfermente gegenüber Plazenta. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1942.
92. C. F. Jellinghaus und J. R. Losee: The sero-diagnosis of pregnancy by the dialysation method. Based on the examination of serum from five hundred and sixty-three different individuals. Bull. of the lying in hosp. of the city of New York. 9. 1913. S. 68.
93. M. J. Breitmann: Über die Diagnose der Leberkrankheiten mit Hilfe der Methode von Prof. Abderhalden, mit spezieller Berücksichtigung der Selbständigkeit der beiden Leberlappen. Zbl. f. innere Medizin. 34. 1913. Nr. 34.
94. B. Th. Kabanow: Beziehungen der Magen-Darmaffektionen zu der perniziösen Anämie nach dem Dialysierverfahren von Prof. E. Abderhalden. Zbl. f. innere Medizin. 34. 1913. Nr. 34.

95. N. Kafka: Über den Nachweis von Abwehrfermenten im Blutserum vornehmlich Geisteskranker durch das Dialysierverfahren nach Abderhalden. I. Mitt. Zeitschr. f. d. gesamte Neurologie und Psychiatrie. 18. 1913. S. 341.
96. F. Deutsch und R. Köhler: Serologische Untersuchungen mittels des Dialysierverfahrens nach Abderhalten. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 34.
97. A. Fauser: Die Serologie in der Psychiatrie. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 36. S. 1984.
98. Jacob Gutmann und Samuel J. Druskin: Experiences with the Abderhalden test in the diagnosis of pregnancy. Medical Record. 84. S. 99. 19. Juli 1913.
99. A. Fauser: Pathologisch-serologische Befunde bei Geisteskranken auf Grund der Abderhaldenschen Anschauungen und Methodik. Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie Medizin. 70. 1913. S. 719.
100. Wilhelm Mayer: Die Bedeutung der Abderhaldenschen Serodiagnostik für die Psychiatrie. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 37. S. 2044.
101. P. Jödicke: Zum Nachweis von organabbauenden Fermenten im Blute von Mongolen. Wiener klin. Rundschau. 1913. Nr. 38.
102. Carlo Ferrai: Sulla specificità dei peptoni placentari nella diagnosi della gravidanza col metodo polarimetrico. Patol. 5. 1913. S. 449.
103. Arno Ed. Lampé: Untersuchungen mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens bei Lungentuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 37.
104. J. B. Porchownick: Die Serodiagnostik der Schwangerschaft. Zbl. f. Gynäk. 37. 1913. S. 1226.
105. Ernst Fränkel: Über Spezifität und Wesen der Abderhaldenschen Abwehrfermente. Wiener klin. Rundschau. 1913. Nr. 38.
106. C. F. Ball: A new Sero-Diagnostic Test for Pregnancy (Abderhalden's). Vermont Medical Monthly. August 1913.
107. Fritz Heimann: Die Abderhaldensche Schwangerschaftsreaktion. Berliner Klinik. Heft 301. Jahrg. 25. Juli 1913.
108. Arno Ed. Lampé und Robert Fuchs: Serologische Untersuchungen mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens bei Gesunden und Kranken. Studien über die Spezifität der Abwehrfermente. 3. Mitt. Weitere Unter-

suchungen bei Schilddrüsenerkrankungen: Morbus Basedowii, Basedowoid, Myxödem, endemische Struma. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 38 und 39. S. 2112 und 2177.

109. B. Th. Kabanow: Über die Diagnose der Magendarmaffektionen mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 2164.

110. H. Deutsch: Erfahrungen mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 38.

111. Adolf Fuchs: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Organspezifität der proteolytischen Abwehrfermente (Abderhalden). Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 40. S. 2230.

112. P. Schäfer: Der Abderhaldensche Fermentnachweis im Serum von Schwangeren. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 35.

113. Tschudnowsky: Zur Frage über den Nachweis der Abwehrfermente mittels der optischen Methode und des Dialysierverfahrens nach Abderhalden im Blutserum bei Schwangerschaft und gynäkologischen Erkrankungen. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 41. S. 2282.

114. M. Rubinstein und A. Julien: Examen des sérums des chevaux atteints d'ascaridiose par la méthode d'Abderhalden. C. r. des séances de la Soc. de biol. 75. 26. Juli 1913. S. 180.

115. Schattke: Die Anwendung des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens zur Diagnose der Trächtigkeit bei Tieren. Zeitschrift f. Veterinärkunde mit besonderer Berücksichtigung der Hygiene. 25. 1913. S. 425.

116. M. Zalla: I metodi sierodiagnostici di Abderhalden. Rivista di Patol. nervosa e mentale. 18. 1913. Fasc. 9. (Literaturübersicht.)

117. F. Ebeler und R. Lönnberg: Zur serologischen Schwangerschaftsreaktion nach Abderhalden. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 41.

118. Otto Binswanger: Die Abderhaldensche Seroreaktion bei Epileptikern. Münchener med. Wochenschr. 60. 1913. Nr. 42.

119. E. v. Hippel: Zur Ätiologie des Keratokonus (Untersuchungen mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren.) Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 51. 1913. S. 273.

120. Anton Sunde: Die Abderhaldensche serologische Reaktion der Schwangerschaft. Norsk Magaz. for Lægewidenchaben. 74. 1913. S. 1234.

121. Paolos Ar. Petridis: Ferments protecteurs de l'organisme animal. Diagnostic biochimique de la grossesse par la réaction d'Abderhalden. Procédé du dialyseur. Progrès méd. 44. 1913. S. 451.

122. Jacob Gutman & Samuel O. Druskin: Experiences with the Abderhalden test in the diagnosis of pregnancy. Medical record. 84. 1913. S. 99.

123. Hussels: Über die Anwendung des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens in der Psychiatrie. Psychiatrisch-neurologische Wochenschrift. 15. 1913. Nr. 27. S. 329.

124. Jamison Chaillé and J. C. Cole: The sero-diagnosis of pregnancy. New Orleans med. and surg. J. 66. 1913. S. 188.

125. F. Jessen: Über Untersuchungen mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren bei Tuberkulösen. Medizin. Klinik. 9. 1913. S. 1760.

126. Naumann: Experimentelle Beiträge zum Schwangerschaftsnachweis mittels des Dialysierverfahrens nach Abderhalden. Deutsche medizin. Wochenschr. 39. 1913. S. 2086.

127. Kasimir Jaworski: Klinische Bemerkungen betreffend die Abderhaldensche Reaktion. Gynäkol. Rundschau. 7. 1913. S. 582.

128. Rudolf Bundschuh & Hans Römer: Über das Abderhaldensche Dialysierverfahren in der Psychiatrie. Deutsche med. Wochenschrift. 1913. Nr. 42.

129. Edmund Waldstein und Rudolf Ekler: Der Nachweis resorbierten Spermas im weiblichen Organismus. Wiener klin. Wochenschr. 26. 1913. Nr. 42.

Emil Abderhalden: Diagnose der Schwangerschaft mit Hilfe der optischen Methode und des Dialysierverfahrens. Münchener med. Wochenschr. 1912. Nr. 24.

— Weiterer Beitrag zur Diagnose der Schwangerschaft mittels der optischen Methode und des Dialysierverfahrens. Münchener med. Wochenschr. 1912. Nr. 36.

— Weiterer Beitrag zur biolog. Feststellung der Schwangerschaft. Zeitschr. f. physiol. Chem. 81. 1912. S. 90.

— Die Diagnose der Schwangerschaft mittels der optischen Methode und des Dialysierverfahrens. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1912. Nr. 25.

Emil Abderhalden: Nachtrag zu: Weiterer Beitrag zur biologischen Feststellung der Schwangerschaft. Münchener med. Wochenschr. 40. 1912 und Berliner tierärztl. Wochenschr. 1912. Nr. 42.

Emil Abderhalden und Arthur Weil: Über die Diagnose der Schwangerschaft bei Tieren mittels der optischen Methode und des Dialysierverfahrens. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1912. Nr. 36.

Emil Abderhalden: Die optische Methode und das Dialysierverfahren als Methoden zum Studium von Abwehrmaßregeln des tierischen Organismus. Die Diagnose der Schwangerschaft bei Mensch und Tier mittels der genannten Methoden. Handb. der biochemischen Arbeitsmethoden. 6. 1912. S. 223.

Emil Abderhalden: Die Serodiagnostik der Schwangerschaft. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 46.

— Ausblicke über die Verwertbarkeit der Ergebnisse neuerer Forschungen auf dem Gebiete des Zellstoffwechsels zur Lösung von Fragestellungen auf dem Gebiete der Pathologie des Nervensystems. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 88.

— Der Nachweis blutfremder Stoffe mittels des Dialysierverfahrens und der optischen Methode und die Verwendung dieser Methoden mit den ihnen zugrunde liegenden Anschauungen auf dem Gebiete der Pathologie. Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung. 1. 1913. Heft 2. S. 243.

— Zur Frage der Spezifizität der Schutzfermente. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 9.

— Über eine mit dem Polarisationsapparat kombinierte elektrischheizbare Vorrichtung zur Ablesung und Beobachtung des Drehungsvermögens bei konstanter Temperatur. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 84. 1913. S. 300.

Emil Abderhalden und Arno Ed. Lampé: Über den Einfluß der Ermüdung auf den Gehalt des Blutserums an dialysierbaren, mit Triketohydrindenhydrat reagierenden Verbindungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 85. 1913. S. 136.

Emil Abderhalden und Hubert Schmidt: Einige Beobachtungen und Versuche mit Triketohydrindenhydrat (Ruhemann). Zeitschr. f. physiol. Chem. 85. 1913. S. 143.

Emil Abderhalden: Die Diagnose der Schwangerschaft mittels des Dialysierverfahrens und der optischen Methode. Monatsschrift f. Geburtshilfe u. Gynäkologie. 38. 1913. S. 24.

Emil Abderhalden und Peter Andryewsky: Über die Verwendbarkeit der optischen Methode und des Dialysierverfahrens

bei Infektionskrankheiten. Untersuchungen über Tuberkulose bei Rindern. Münchener med. Wochenschr. 29. Juli 1913. Nr. 30. S. 1641.

Emil Abderhalden und Arthur Weil: Beitrag zur Kenntnis der Fehlerquellen des Dialysierverfahrens bei serologischen Untersuchungen. Über den Einfluß des Blutgehaltes der Organe. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1703.

Emil Abderhalden und Andor Fodor: Über Abwehrfermente im Blutserum Schwangerer und von Wöchnerinnen, die auf Milchzucker eingestellt sind. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 34. S. 1880.

Emil Abderhalden und Erwin Schiff: Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Spezifität der Abwehrfermente. Das Verhalten des Blutserums schwangerer Kaninchen gegenüber verschiedenen Organen. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1923.

Emil Abderhalden und Andor Fodor: Studien über die Spezifität der Zellfermente mittels der optischen Methode. Zeitschrift f. physiol. Chemie. **87**. 1913. S. 220.

Emil Abderhalden und Erwin Schiff: Studien über die Spezifität der Zellfermente mittels der optischen Methode. Zeitschrift f. physiol. Chemie. **87**. 1913. S. 231.

— Versuche über die Geschwindigkeit des Auftretens von Abwehrfermenten nach wiederholter Einführung des plasmafremden Substrates. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **87**. 1913. S. 225.

Emil Abderhalden: Gedanken über den spezifischen Bau der Zellen der einzelnen Organe und ein neues biologisches Gesetz. Münchener medizin. Wochenschr. **60**. 1913. S. 2386.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Im Februar 1912 erschien:

Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier

Lösung des Problems der künstlichen Darstellung der Nahrungsstoffe

Von Prof. Dr. Emil **Abderhalden**

Direktor des Physiologischen Institutes der Universität zu Halle a. S.

Preis M. 3,60; in Leinwand gebunden Preis M. 4,40

Im Oktober 1911 erschien:

Neuere Anschauungen über den Bau und den Stoffwechsel der Zelle

Von Prof. Dr. Emil **Abderhalden**

Direktor des Physiologischen Institutes der Universität zu Halle a. S.

Vortrag, gehalten auf der 94. Jahresversammlung der Schweizerischen Naturforsch.-Gesellschaft in Solothurn, 2. August 1911

Preis M. 1,—

Im April 1912 erschien:

Physiologisches Praktikum

Chemische und physikalische Methoden

Von Prof. Dr. Emil **Abderhalden**

Direktor des Physiologischen Institutes der Universität zu Halle a. S.

Mit 271 Figuren im Text

Preis M. 10,—; in Leinwand gebunden M. 10,80

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Im März 1912 wurde vollständig:

Biochemisches Handlexikon, unter Mitwirkung hervorragender Fachleute herausgegeben von Professor Dr. Emil Abderhalden, Direktor des Physiologischen Institutes der Universität zu Halle a. S. In sieben Bänden. Preis M. 324,—; in Moleskin gebunden M. 345,—. Die Bände sind auch einzeln käuflich. *Ergänzungsbände befinden sich unter der Presse.*

Im Juli 1913 erschien:

Grundriß der Fermentmethoden

Ein Lehrbuch

für Mediziner, Chemiker und Botaniker

Von

Prof. Dr. Julius Wohlgemuth

Assistent am Kgl. Pathologischen Institut der Universität Berlin

Preis M. 10,—; in Leinwand gebunden M. 10,80

Im Oktober 1913 erschien:

Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Chemie

Untersuchungen über Chlorophyll

Methoden und Ergebnisse

Von

Prof. Dr. Richard Willstätter

und

Dr. Arthur Stoll

Mit 16 Textfiguren und 11 Tafeln

Preis M. 18.—; in Halbleder gebunden M. 20.50

Die einfachen Zuckerarten und die Glucoside. Von E. Frankland Armstrong, D. Sc., Ph. D. Autorisierte Übersetzung der 2. englischen Auflage von Eugen Unna. Mit einem Vorwort von Emil Fischer. 1913.

Preis M. 5,—; in Leinwand gebunden M. 5,60

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.





YC110540

QR181
A28
1913

286563

Abderhalden

BIOLOGY
LIBRARY
G

UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY

